DIE WIRKUNG VON SECRETIN, CHOLECYSTOKININ UND INTRA-DUODENAL VERABREICHTER RINDERGALLE AUF DIE INSULIN-SEKRETION

Maximilian Reiser

1974

Aus der II. Medizinischen Klinik der Universität München
Direktor: Prof. Dr. E. Buchborn

Die Wirkung von Secretin, Cholecystokinin und intraduodenal verabreichter Rindergalle auf die Insulinsekretion.*

Inaugural – Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig–Maximilians–Universität zu München

vorgelegt von
Maximilian Reiser
aus Wolfratshausen

München 1974

*Mit Unterstützung der Deutschen Forschungsgemeinschaft, sta 120/1.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41551922_0031

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität München

Berichterstatter:	Professor Dr. med. M.M. Forell
Mitberichterstatter:	Professor Dr. med. E. Buchborn
Dekan:	Professor Dr. med. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung:

30. Juli 1974

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Inhaltsverzeichnis

	Seite
A. Literarische Einführung	2
I. Unterschiede zwischen oraler und intravenöser Glucosebelastung	2
II. "Entero–Insular Axis". Beta–cytotrope intestinale Hormone und ihre Bedeutung für die exokrine und endokrine Pankreasfunktion.	2
1. Secretin	2
2. Cholecystokinin	6
3. Glucagon	8
4. Gastrin	10
5. Inkretin, Gastric inhibitory peptide (GIP), Vasoactive intestinal peptide (VIP).	11
III. Cholinerge Reize	12
IV. Die Bedeutung der Galle für die Volumen– und die Enzymsekretion des Pankreas.	13
B. Experimentelle Untersuchungen am Hund.	13
I. Methodik	13
1. Versuchsanordnung	13
2. Insulinbestimmung	14
3. Glucosebestimmung	15
4. Statistische Analyse	15
II. Ergebnisse	15
1. Vergleich der hydrokinetischen und betacytotropen Wirkung von Secretin.	15
2. Dosisabhängigkeit der Insulinfreisetzung durch Secretin.	18
3. Vergleich der Insulinkonzentrationen in der V.portae und in der V.femoralis nach Injektion von Secretin.	19
4. Vergleich der insulinfreisetzenden Wirkung von natürlichem, hochgereinigtem Secretin (G.I.H.) und synthetischem Secretin (Wünsch).	20
C. Untersuchungen über den Einfluß intraduodenal instillierter Rindergallelösung auf die exokrine und endokrine Pankreasfunktion beim Menschen.	24
I. Methodik	24
1. Intraduodenale Sondierung	24
2. Analyse des Duodenalsekretes	25
II. Ergebnisse	25
1. Vergleich der Insulin– und Glucosekonzentrationen im Serum nach Injektion von Secretin und Cholecystokinin und nach Instillation von Rindergalle.	25
2. Vergleich der Insulinfreisetzung sowie der exokrinen Pankreassekretion nach zweimaliger Injektion von Secretin und Cholecystokinin im Abstand von 60 min.	26
3. Vergleich der Insulinfreisetzung und der exokrinen Pankreassekretion nach SC–Injektion und anschließendem CB–Reiz.	27
4. Vergleich der Insulinfreisetzung und der exokrinen Pankreassekretion nach CB– und anschließendem SC–Reiz.	28
D. Diskussion	30
E. Zusammenfassung	33
F. Literaturverzeichnis	33
Tabellarischer Anhang	
Lebenslauf	

Die Wirkung von Secretin, Cholecystokinin und intraduodenal verabreichter Rindergalle auf die Insulinsekretion.*

*Mit Unterstützung der Deutschen Forschungsgemeinschaft, sta 120/1.

A. Literarische Einführung.

Schon sehr früh wurde die Frage diskutiert, ob zwischen den Verdauungsfunktionen und dem endokrinen Pankreas eine Wechselwirkung bestehe. Moore et al. (1906) versuchten bereits 1906 mit Säureextrakten der Duodenalschleimhaut den Diabetes mellitus zu behandeln. Auch La Barre und Ledrut (1934) und Still und La Barre (1930) konnten eine blutzuckersenkende Wirkung von Duodenalextrakten feststellen. Doch um die Frage der Beziehungen zwischen den intestinalen Hormonen und der Insulinsekretion wurde es ebenso still wie um die intestinalen Hormone überhaupt – obwohl Secretin schon im Jahre 1902 in der Duodenalschleimhaut entdeckt worden war und Bayliss und Starling (1902) dazu angeregt hatte, den Begriff "Hormon" zu prägen.

I. Unterschiede zwischen oraler und intravenöser Glucosebelastung.

Den intestinalen Hormonen wurde von Seiten der Endokrinologie wieder größeres Interesse entgegengebracht, als man entdeckte, daß nicht nur die Höhe des Blutzuckerspiegels, sondern auch die Applikationsweise von Bedeutung für die resultierende Insulinausschüttung ist. McIntyre et al (1964, 1965) konnten als Erste zeigen, daß die Insulinantwort auf orale Glucoseverabreichung größer ist als auf intravenöse Gabe. Obwohl sie durch eine konstante Infusion von 5%iger Glucoselösung in das Jejunum niedrigere arterielle Glucosespiegel erzielten als durch intravenöse Infusion, resultierten aus der intrajejunalen Gabe höhere Insulinspiegel. Auch durch Infusion von Glucose in den Magen wurden höhere Insulinspiegel erzielt als durch intravenöse Gabe (Elrick et al., 1964). Wurde die Glucose intravenös verabreicht, so sank der Seruminsulinspiegel gleichzeitig mit dem Blutzucker auf den Nüchternwert ab. Bei Infusion der Glucose in den Magen überdauerte dagegen der Insulinanstieg das Ende der Glucosezufuhr.

Perley und Kipnis (1967) sowie Tobin et al. (1966) imitierten das Glucoseprofil einer vorausgegangenen oralen Glucosebelastung durch variable intravenöse Glucoseinfusion und fanden eine integrierte Insulinsekretionsantwort (darunter versteht man die Fläche, die von der Insulinkonzentrationskurve und dem Basalniveau eingeschlossen wird), die nur 30 bis 40% der bei oraler Glucosegabe gemessenen integrierten Insulinsekretionsantwort betrug.

Eine orale Glucosegabe vermag die Utilisation einer nachfolgenden intravenösen Glucoseinfusion zu beschleunigen. Diese Tatsachen weisen deutlich darauf hin, daß nicht nur die Höhe der Blutzuckerspiegel an sich von Bedeutung für die Insulinausschüttung ist, sondern auch der Weg, auf dem die Glucose dem Organismus zugeführt wird. Balsano et al. (1964) und Goetz et al. (1963) machten die Hyperglykämie der Pfortader für diesen Effekt verantwortlich. Dagegen spricht, daß die gesteigerte Insulinantwort nach oraler Glucosebelastung auch bei Patienten mit portocavaler End–zu–Seitanastomose beobachtet wird. (Perley und Kipnis, 1967). Ob eine Glucoseinfusion in eine periphere Vene oder in die Pfortader erfolgt, hat ebenfalls keinen Einfluß auf die Insulinsekretion (White und Duprè, 1968, Lund et al., 1973). Aus diesen Gründen ist ein hepatischer Mechanismus unwahrscheinlich. Stattdessen wird eine Reihe von beta–cytotropen gastrointestinalen Hormonen, die vom Antrum bis zum Ileum freigesetzt werden können, als Ursache der veränderten Insulinantwort auf die orale Glucosegabe diskutiert.

II. "Entero–Insular Axis". Beta–cytotrope intestinale Hormone und ihre Bedeutung für die exokrine und endokrine Pankreasfunktion.

Es konnte gezeigt werden, daß Gastrin, Sekretin, Cholecystokinin und Glucagon eine insulinfreisetzende Wirkung haben. Unger (1968a) sprach deshalb von einer "hormonal enteroinsular axis", welche zur Stoffwechselhomöostase beitrage, da bei der Resorption von Glucose bereits Insulin vorhanden sei. Dadurch würden exzessive Schwankungen des Blutzuckers vermieden.

1. Secretin.

Secretin wird in der Mucosa des oberen Dünndarmes, insbesondere im Duodenum und oberen Jejunum (Polak, 1971b) in den S–Zellen (so genant wegen der in ihnen enthaltenen "smaller granules") in der zwischen der Basis der Zotten und den oberen Anteilen der Krypten gelegenen Übergangszone gebildet und in das Blut abgegeben, wenn der saure Chymus bzw. Salzsäure ins Duodenum gelangt.

Secretin: His. Ser. Asp. Gly. Thy. Phe. Thr. Ser. Glu. Leu. Ser. Arg. Leu. Arg. Asp. Ser. Ala. Arg. Leu. Gln. Arg. Leu. Leu. Gln. Gly. Leu. Val. NH_2.

Glucagon: His. Ser. Gln. Gly. Thr. Phe. Thr. Ser. Asp. Tyr. Ser. Lys. Tyr. Leu. Asp. Ser. Arg. Arg. Ala. Gln. Asp. Phe. Val. Gln. Tyr. Leu. Met. Asn. Thr.

Abb. 1: Aminosäuresequenz des Secretins. (Mutt et al., 1970).
Die mit dem Glucagon übereinstimmenden Aminosäuren sind unterstrichen.
Aminosäuresequenz des Glucagonmoleküls (Bromer et al., 1956).
Die mit dem Secretin übereinstimmenden Aminosäuren sind unterstrichen.

Secretin ist ein lineares Polypeptid, das sich aus 27 Aminosäuren zusammensetzt, wobei zwischen den Positionen 5 und 13 eine Helixstruktur besteht. Diese Tatsache dürfte dafür verantwortlich sein, daß die hormonale Aktivität von Secretin an die Intaktheit des Gesamtmoleküls gebunden ist.

Am exokrinen Pankreas wirkt Secretin ausschließlich auf die Schaltstück– und Isthmusepithel – sowie auf die zentroazinaren Zellen, die Wasser und Elektrolyte sezernieren. Von besonderer physiologischer Bedeutung ist dabei die Bicarbonatsekretion. Die Wirkung von Secretin auf das exokrine Pankreas scheint unter anderem durch Calzium–Ionen und cyclisches AMP vermittelt zu werden (Case, 1973). An der Leber zeigt Sekretin einen hydrocholeretischen Effekt. Im Magen bewirkt es eine Steigerung der Pepsinsekretion und eine Hemmung der Salzsäuresekretion.

Dupré konnte als Erster zeigen, daß ein Secretin enthaltender Extrakt aus der Dünndarmschleimhaut des Schweines parenteral verabreicht eine insulinfreisetzende Wirkung hat und die Glucoseutilisation beschleunigt (Dupré, 1964b, Dupré und Beck, 1966b). Inzwischen hat auch eine Reihe anderer Autoren mit gereinigtem Secretin bei in vivo Versuchen eine beta–cytotrope Wirkung beschrieben (White und Dupré, 1968, Unger et al., 1967a, Dupré et al., 1966c, Jarrett und Cohen, 1967b, Raptis et al., 1968, Deckert, 1968a, c).

Bottermann et al. (1967a, b) fanden nach kombinierter Gabe von Glucose bzw. Tolbutamid und Secretin einen höheren Anstieg der Seruminsulinkonzentration als nach alleiniger Gabe von Glucose bzw. Tolbutamid. Auch Kraegen et al. (1970) beschreiben eine vermehrte Insulinfreisetzung, wenn neben dem Glucosereiz Secretin verabreicht wird. Ihrer Ansicht nach besteht die doppelte Rolle des Secretins bei der Insulinfreisetzung in einer frühen direkten Stimulation und einer prolongierten Verstärkung des Glucosereizes. Trotz des deutlichen Anstiegs des Seruminsulinspiegels nach Sekretingabe wurde nie eine Senkung des Blutzuckers beschrieben.

Lerner und Porte (1970a, b) weisen auf den uniphasischen Insulinsekretionsmodus nach Secretin hin. Sie fanden bei Secretininfusion nur einen kurzzeitigen Anstieg des Insulinspiegels, der trotz fortbestehender Infusion auf das Ausgangsniveau zurückkehrte. Wurde eine schnelle Secretininjektion von einer Secretininfusion begleitet, so folgte dieselbe Insulinantwort wie nach alleiniger Injektion. Gleichgroße Secretininjektionen nach konstanten Zeitintervallen (t=30 min.) führten zu einer kontinuierlichen Abnahme der Insulinantwort. Wurden die Sekretininjektionen jedoch in einem Abstand von 105 min. verabreicht, so waren die resultierenden Insulinantworten gleichgroß. Nach Ansicht von Lerner und Porte (1970a, b) wirkt Secretin auf einen Pool von leicht verfügbarem Insulin, aus dem es schneller entleert wird als er sich wieder auffüllt.

Im Gegensatz dazu ist die Pankreasvolumensekretion nach identischen Secretinreizen auch über lange Stimulationsperioden voll reproduzierbar, wobei eine Korrelation zur Serumsecretinaktivität besteht (Lehnert et al., 1972). Damit unterscheidet sich die Kinetik der Antwort des exokrinen Pankreas auf Secretinapplikation entscheidend von der des endocrinen. Nach Lehnert et al. (1969) stellt die Pankreasvolumensekretion einen geeigneten Parameter für die Secretinaktivität im Serum dar. Gleichhohe Secretindosen führen zur Sekretion reproduzierbarer Saftmengen. Die Reproduzierbarkeit bleibt über viele Stunden erhalten. Es besteht eine Dosis–Wirkungsbeziehung zwischen der produzierten Saftmenge und dem Logarithmus der injizierten Secretindosis. Das exokrine Pankreas wird auf Secretinstimuli nicht refaktär, es spricht auf Superpositionsreize an und beantwortet Secretininfusionen mit einer Volumensekretion von konstanter Höhe. Bei einer Einzelinjektion von Secretin steigt die Sekretionsrate nach einer Latenzzeit von 30 bis 60 sec. steil an und erreicht nach 1 bis 2 min. ihr Maximum, dessen Dauer und Höhe von der injizierten Secretindosis abhängt. Nach Durchlaufen eines Wendepunktes fällt die Kurve in Form einer Exponentialfunktion ab. Bei kontinuierlicher Steigerung der Secretindosis nehmen Höhe und Dauer der maximalen Sekretionsrate zu. Der nachfolgende Sekretionsabfall gehorcht weiterhin einer Funktion erster Ordnung, wobei der Steigungskoeffizient zunächst gleichbleibt. Jenseits eines bestimmten Dosisbereiches nimmt der Steigungskoeffizient ab, d.h. die Sekretionsverlaufskurven werden flacher. Ab einer bestimmt, individuell unterschiedlichen Secretindosis kommt es zu keiner weiteren Steigerung der maximalen Sekretionsrate, ihre Dauer wird jedoch länger.
Die mittlere indirekte Secretinhalbwertszeit wurde von Lehnert et al. (1969) mit 3,2 min. angegeben. Die indirekte Secretinhalbwertszeit ist dabei definiert als die Zeitspanne, in der die Aktivität von Secretin, gemessen am Parameter der Pankreassekretion und transformiert über die Dosis–Wirkungskurve um die Hälfte abnimmt. Eine radioimmunologisch gemessene Halbwertszeit von Secretin liegt bisher nicht vor.
Die insulinstimulierende Wirkung von Secretin wird durch membranständige Adenylcyclase vermittelt, wofür der steigernde Effekt von Theophyllin sprechen würde (Lazarus et al., 1968). Durch Adrenalininfusion konnte die beta–cytotrope Wirkung von Secretin gehemmt werden (Unter et al., 1967 a).
Die Insulinliberierung durch endogen freigesetztes Secretin ist noch nicht eindeutig bewiesen. Die Secretinfreisetzung wurde dabei durch intraduodenale Säureinfusionen oder durch Stimulation der endogenen Magensekretion induziert. Einige Untersucher fanden keinen signifikanten Anstieg der Insulinkonzentration im Serum nach endogener Secretinfreisetzung (Mahler und Weisberg, 1967, Boyns et al., 1966, 1967, Jarrett et al., 1967 a). Ebenso konnte durch gleichzeitige intraduodenale Säureapplikation die Assimilationsrate nach einer intravenösen Glucosebelastung nicht vergrößert werden. Dupréet al. (1969) stellten dagegen durch Infusion von 30 meq einer 1/10–normalen HCL–Lösung (7,6 ml/min.) in das Duodenum während einer i.v.–Glucoseinfusion einen statistisch signifikanten Anstieg des Insulinspiegels fest. Chisholm et al. (1969) erzielten durch Infusion von 5 bis 20 meq HCL in das Duodenum einen 30 min. andauernden signifikanten Anstieg der Seruminsulinwerte. Kaess et al. (1970) konnten dies nur für Patienten mit einem porto–cavalen Shunt bestätigen. Kaess et al. (1970) führten das Fehlen einer Insulinantwort auf intraduodenale Säureapplikation bei Normalpersonen auf die intrahepatische Insulinclearance und die Verdünnung des Blutes der V.hepatica in der Kreislaufperipherie zurück.
Ebenfalls unklar ist die Rolle von Secretin bei der oralen Glucosebelastung, da eine Secretinfreisetzung durch Glucose nicht gesichert ist. Während Sum und Preshaw (1967) sowie Wang und Grossman (1951) keine Pankreasvolumensekretion nach oraler Glucosegabe beobachten konnten, fanden Go et al. (1970) einen Anstieg der basalen Pankreassekretion bei intraduodenaler Glucoseperfusion. Young et al. (1968 a, b, c) fanden bei oraler Belastung mit 50 g Glucose einen Anstieg des von ihnen radioimmunologisch bestimmten Serumsecretins. Der Secretinpeak ging deutlich dem Insulinpeak voraus, was für eine insulinogene Wirkung von Secretin spricht. Mit intravenösen Secretininjektionen, mit denen Serumsecretinspiegel erreicht wurden, die denen nach einer oralen Belastung mit 50 g Glucose entsprachen, wurde eine ähnliche Insulinantwort erzielt.
Die Spezifität dieses Radioimmunoassays wird jedoch bezweifelt, da sowohl zur Immunisierung als auch als Antigenstandard das unreine "Sigma"–Secretin Verwendung fand. Synthetisches Secretin (Squibb) wurde mit ^{125} Jod markiert und als radioaktiv markiertes Antigen in den RIA (Radioimmunoassay) eingesetzt. Da kein Tyrosinrest im Molekül vorhanden ist, mußte ein Histidinrest jodiert werden. Die spezifische Aktivitat war mit 75 bis 100 mCi/mg relativ gering. Boden et al. (1972) verwandten zur Markierung und als Antigegenstandard hochgereinigtes Secretin

vom Schwein und erreichten eine spezifische Aktivität von 120 mCi/mg. Sie konnten mit ihrem empfindlichen und spezifischen RIA keine Änderung des Secretinspiegels im Serum nach oraler Glucosegabe feststellen. Auch Boehm et al. (1973), die gleichfalls einen spezifischen RIA für Secretin beschreiben, fanden keine signifikanten Änderungen des Serumsecretinspiegels nach intraduodenaler Glucoseinfusion.
Dagegen hatte die intraduodenale Verabreichung von HCL einen Anstieg des radioimmunologisch gemessenen Serumsecretins zur Folge. Chisholm et al. (1969) und Boden et al. (1972) berichten übereinstimmend, daß dieser Secretinpeak von einem Anstieg des IRI (immunoreaktives Insulin) gefolgt ist. Chisholm et al. (1969) fanden auch nach Injektion von Gastrin und Pentagastrin eine Freisetzung des radioimmunologisch gemessenen Secretins. Durch Daueraspiration des Magensaftes bzw. kontinuierliche Einleitung von Bicarbonat konnte gezeigt werden, daß dem Secretinanstieg nicht die Einwirkung von Magensäure auf die Duodenalschleimhaut zugrundeliegt. Demnach müßten Gastrin und Pentagastrin auf hormonalem Wege zur Secretinfreisetzung führen. Darüberhinaus wird dieser unmittelbare Effekt sekundär durch das Eintreten von Magensäure in das Duodenum verstärkt. Der von Chisholm et al. (1969) entwickelte RIA für Secretin wird jedoch, wie bereits erwähnt, allgemein als wenig spezifisch erachtet.
Vagne et al (1972) unterstreichen die physiologische Bedeutung von Secretin für die Insulinfreisetzung. Secretininfusionen in einer für die Bicarbonatsekretion submaximalen Dosierung verstärken den Effekt von Glucose auf die Insulinfreisetzung. Im Gegensatz dazu blieb jedoch eine alleinige Secretininfusion ohne Glucose auch bei supramaximaler Dosierung (bezüglich der Bicarbonatsekretion) ohne Einfluß auf den Seruminsulinspiegel. Auch am Perfusionsmodell konnte die insulinstimulierende Wirkung von Secretin gezeigt werden. Fussgänger et al. (1970) fanden am isoliert perfundierten Rattenpankreas einen deutlichen Insulinanstieg 6 min. nach Secretininjektion.
Dagegen haben in vitro Experimente widersprüchliche Ergebnisse gezeigt. Pfeiffer et al. (1965, 1968) beobachteten eine Freisetzung von Insulin aus Teilchen von Kaninchenpankreas. Turner (1969 a, b), der die gleichen Versuchbedingungen wählte, sowie Buchanan et al. (1969) und Moody et al (1970), welche isolierte Rattenin seln untersuchten, konnten dagegen keinen insulinogenen Effekt des Secretins feststellen, wobei Letztere synthetisches Secretin verwandten.
Goberna et al. (1970, 1971) unterstreichen die Bedeutung des exokrinen Pankreas für die insulinstimulierende Wirkung von Secretin. Bei Ratten, deren exokriner Pankreasanteil infolge Ligatur sämtlicher Ausführungsgänge fettig degeneriert war, konnte zwar mit Cholecystokinin und Glucose Insulin freigesetzt werden, jedoch nicht mit Secretin. Bei Patienten mit exokriner Pankreasinsuffizienz aufgrund einer chronischen Pankreatitis konnte im Gegensatz zu einer gesunden Kontrollgruppe weder mit Secretin noch mit Cholecystokinin eine Insulinausschüttung erzielt werden, obwohl auf intravenöse Glucosegabe eine normale Insulinsekretion eintrat (Raptis et al. , 1970). Daraus schlossen Goberna et al. (1970, 1971), daß die insulinstimulierende Wirkung von Secretin an ein intaktes exokrines Pankreas gebunden ist. Die Beobachtungen von Hinz et al. (1971) weisen in eine ähnliche Richtung. Sie konnten bei der Perifusion von isolierten Langerhans–Inseln des Rattenpankreas mit Secretin keinen Anstieg der Insulinkonzentration im Medium erzielen.
Bei Patienten mit unbehandeltem Altersdiabetes sowie bei jungen, nicht adipösen Patienten mit einem frühen chemischen Diabetes fand Chisholm (1970) eine Erhöhung des radioimmunologisch gemessenen Nüchternsecretinspiegels im Serum. Dasselbe Patientenkollektiv zeigte bei der oralen Glucosebelastung sowohl eine Erhöhung des initialen Secretinpeaks als auch des Secretinspiegels während der übrigen Beobachtungszeit. Durch geringe Insulingaben wurde die Secretinantwort auf orale Verabreichung von Glucose oder Protein und auf endogene Saurefreisetzung unterdrückt. Chisholm (1970) bezeichnete die Hypersecretinämie als ein frühes Kennzeichen des Diabetes mellitus. Die Wertigkeit des von den Autoren benutzten RIA für Secretin wurde bereits oben diskutiert.
Deckert (1968 b, c) fand bei nichtadipösen Diabetikern, daß die Insulinausschüttung auf Gabe von Secretin (GIH) gleichgroß oder größer war als bei Normalpersonen, während die Insulinantwort auf Applikation von Glucose, Arginin, Tolbutamid und Glucagon verlangsamt war. Diese Beobachtungen wurden von Hindberg et al. (1970) bestätigt. Neben dem Diabetes mellitus geht angeblich auch die Akromegalie mit einem erhöh-

ten Nüchternsecretinspiegel und einer verlängerten Erhöhung beim oGTT (oraler Glucosetoleranztest) einher. Nach transsphenoidaler Kryohypophysektomie zeigten die Secretinwerte eine Tendenz zur Normalisierung. Durch intravenöse Infusion von hGH (human Growth Hormone) konnte bei einer normalen Versuchsperson eine in ähnlicher Weise verlängerte Erhöhung der Secretinwerte nach oraler Glucosegabe registriert werden wie bei Patienten mit aktiver Akromegalie. Da diese von Chisholm et al. (1972) erhobenen Befunde auf dem oben bereits erwähnten RIA für Secretin beruhen, müssen die Berichte späterer Untersucher abgewartet werden.

Die erste Synthese von Secretin geht auf Bodanszky et al. (1966, 1967 a, b) zurück. Vagne et al. (1968) gaben die biologische Aktivitat dieser Substanz mit 1,4 klin.Einh./µg an. Ondetti et al. (1968) konnten die Synthese verbessern, sodaß eine biologische Aktivität erreicht wurde, die der des reinen natürlichen Secretins entsprach und die von Vagne et al. (1968) mit 3,4 klin.Einh./µg beziffert wurde.

Wunsch et al. (1972 a, b) entwickelte einen neuen Syntheseweg, der auch für die technische Darstellung geeignet ist. Dieses Verfahren beruht auf der Bevorzugung der Fragmentkondensation unter Verwendung der razemisierungsfreien Wünsch–Weigand'schen Verknüpfungstechnik bei weitgehendem Schutz der Seitenkettenfunktionen. Das chromatographische Verhalten stimmt mit dem des nativen Secretins überein. Lehnert et al. (1973) konnten zeigen, daß die relative Wirksamkeit von synthetischem Secretin (Wünsch) gegenüber dem hochgereinigten, natürlichen Secretin (Mutt), das keinen Zusatz von Cysteinhydrochlorid enthält, bezogen auf Gewichtsbasis bei 100% liegt. 1 µg des synthetischen Secretins zeigte eine Aktivität von 3,58 klin.Einh. Secretin (GIH) (enthält Cysteinhydrochlorid) gemessen am Parameter der Volumensekretion und 3,88 klin.Einh. bezüglich des Parameters der Bicarbonatsekretion. Die Sekretionsverlaufskurven nach Injektion von natürlichem und synthetischem Secretin sind identisch.

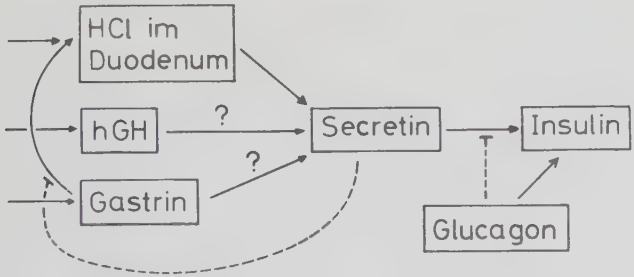

Abb. 2: Schematische Darstellung der Wirkung des Secretins auf die Insulinfreisetzung.
——————— Förderung
– – – – – – – – – – Hemmung

2. Cholecystokinin.

Cholecystokinin, früher Cholecystokinin–Pankreozymin genannt, ist e i n definierter Hormon, das einerseits die ekbolische Pankreasfunktion stimuliert und andererseits eine Gallenblasenkontraktion auslöst. Sein Bildungsort sind die I–Zellen (intermediate granule cells) (Bussolati et al., 1971).

Cholecystokinin wird freigesetzt, wenn Peptone, Aminosäuren, Fette oder verseifte Fettsäuren in das Duodenum gelangen. Daneben soll auch HCL eine Cholecystokininfreisetzung bewirken (Stahlheber, 1974). Cholecystokinin hat in niedriger Dosierung eine fördernde Wirkung auf die Säuresekretion des Magens und ist möglicherweise für die intestinale Phase der Magensekretion verantwortlich.

Human Gastrin II Glu.Gly.Pro.Trp.Leu.Glu.Glu.Glu.Glu.

SO_3H

Glu.Ala.Tyr.Gly.Trp.Met.Asp.Phe.NH_2

Cholecystokin Lys.Ala.Pro.Ser.Gly.Arg.Val.Ser.Met.Ile.Lys.

vom Schwein Asn.Leu.Gln.Ser.Leu.Asp.Pro.Ser.His.Arg.Ile.

SO_3H

Ser.Asp.Arg.Asp.Tyr.Met.Gly.Trp.Met.Asp.Phe.NH_2

Abb. 3: Aminosäuresequenz von Cholecystokinin. Die mit dem Gastrin übereinstimmenden Aminosäuren sind unterstrichen.
Aminosäuresequenz von Gastrin. Die mit dem Cholecystokinin übereinstimmenden Aminosäuren sind unterstrichen.

Zwischen Gastrin und Cholecystokinin besteht eine teilweise Übereinstimmung der Aminosäuresequenz, wobei die C–terminalen Pentapeptide beider Hormone identisch sind. Da das aktive Zentrum im C–terminalen Ende liegt, liegt es nahe, daß sich das Wirkungsspektrum beider Hormone überschneidet.

Exogen verabreichtes Cholecystokinin bewirkt eine Liberierung von Insulin, die sekundär durch die durch Cholecystokinin verursachte Glucagonfreisetzung verstärkt wird (Unger et al., 1967 a, Dupré et al., 1969, Jarrett und Cohen, 1968, Meade et al., 1967, Floyd et al., 1966, Buchanan et al., 1968 a, b, Glick et al., 1970). Bei schneller endoportaler Injektion von Cholecystokinin erfolgt ein steiler Anstieg der Insulinkonzentration in der V.pancreaticoduodenalis, die bereits nach 1 min. ihr Maximum erreicht und innerhalb weniger Minuten wieder abfällt. Die Glucagonkonzentration zeigt ihren Peak nach 3 min.

Auch endogenes Cholecystokinin, das durch intraduodenale Instillation von Arginin freigesetzt wurde, hatte einen Anstieg des Plasmainsulinspiegels zur Folge (Dupré et al., 1969). Um sicher zu sein, daß es sich hierbei nicht um einen Effekt der im Blut kreisenden, resorbierten Aminosäuren handelt, die ja ebenfalls einen insulinliberierenden Effekt haben (Colwell et al., 1970, Landgraf et al., 1972), wurde zum Vergleich eine i.v. Argininfusion gegeben, die zu einem ähnlichen Profil der Serum–Aminostickstoffkonzentration führte wie eine vorausgegangene intraduodenale Argininingabe. Die dabei gemessene integrierte Insulinsekretionsantwort war jedoch signifikant geringer als die nach intraduodenaler Applikation. Durch Zugabe von Eiweiß zu einer Kohlenhydratmahlzeit konnte die Glucosetoleranz verbessert werden (Rabinowitz et al., 1966).

Möglicherweise kommt dem Cholecystokinin eine physiologische Bedeutung auch im Rahmen des intermediären Stoffwechsels der Aminosäuren zu. Da Cholecystokinin sowohl eine insulin– als auch eine glucagonstimulierende Wirkung hat, wird sowohl die Permeabilität der Zellmembran für Aminosäuren durch Insulin erhöht, als auch das Absinken des Blutzuckers durch Glucagon in Grenzen gehalten. Youngs (1972) vertritt die Ansicht, daß das durch Cholecystokinin stimulierte Pankreasglucagon die Aufgabe haben könnte, die vom Insulin geförderte Glykogensynthese in der Leber zu verzögern, um damit die insulininduzierte Aufnahme der Glucose in die peripheren Gewebe zu ermöglichen.

Die beta–cytotrope Wirkung von Cholecystokinin konnte auch am Perfusionsmodell nachgewiesen werden. Fussgänger et al. (1969, 1970) fanden nach Cholecystokinin am isoliert perfundierten Rattenpankreas eine Stimulation der Insulinsekretion, die zeitlich einer Glucagonsekretion vorausging. Iversen (1972) zeigte für das isoliert perfundierte Hundepankreas eine innerhalb von Sekunden eintretende Erhöhung beider Hormone im Medium. Die Perfusion von isolierten Langerhans'schen Inseln des Pankreas der Ratte erbrachte ebenfalls eine insulinfrei-

setzende Wirkung von Cholecystokinin, die Hinz et al. (1971) nur in Anwesenheit von Glucose im Perfusionsmedium nachweisen konnten. Dagegen fanden Buchanan et al. (1969) bei der Inkubation von Pankreasinseln der Ratte keine insulinliberierende Wirkung von gereinigtem Cholecystokinin. Turner (1969 a, b), der ganze Pankreasteilchen inkubierte, konnte ebenfalls keine signifikante Wirkung des Cholecystokinins auf den Insulingehalt des Inkubationsmediums feststellen.
Wie bereits erwähnt, ist Cholecystokinin, ebenso wie ein erhöhter Aminosäurespiegel im Serum, ein sehr wirksamer Stimulus für die Abgabe von Pankreasglucagon (Ketterer et al., 1966). Im Gegensatz dazu wurde nach Injektion von Secretin eine Veränderung des Serumglucagonspiegels vermißt.

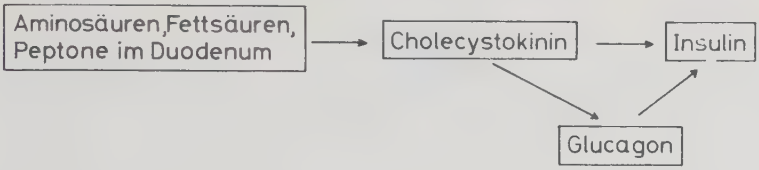

Abb. 4: Die Wirkung von Cholecystokinin auf die Insulinfreisetzung.
——————— Förderung

3. Glucagon

Glucagon setzt sich aus 29 Aminosäuren zusammen und besitzt strukturelle Gemeinsamkeiten mit dem Secretinmolekül. Beide Hormone enthalten Histidin als N–terminale Aminosäure; die Aminosäuren 1 bis 9 stimmen überein, abgesehen davon, daß Asparaginsäure und Glutaminsäure bzw. Glutamin in Stellung 3 und 9 vertauscht sind. Von den 27 Aminosäuren des Secretins haben 14 dieselbe Stellung inne wie beim Glucagon. (Siehe Abb. 1).
Von großem Interesse für die Frage der endokrinen Wirkungen von intestinalen Hormonen ist die Tatsache, daß es neben dem Pankreasglucagon, das in den alpha–Zellen der Langerhans'schen Inseln gebildet wird, auch ein sogenanntes Entero–(oder Darm–)Glucagon gibt. Erste Hinweise hierfür verdanken wir Makman und Sutherland (1964) die mit Exrakten des menschlichen Verdauungstraktes eine glucagonähnliche Stimulierung der Adenylcyclase erhielten. Eine gut–GLI (glucagon like immunoreactivity) wurde erstmals von Unger et al. (1961) in Säure–Alkoholextrakten des Magens und des Duodenums von Hunden nachgewiesen. Durch Säure–Alkoholextraktion konnten zwei GLI–Fraktionen gewonnen werden, die beide mit dem Pankreasglucagon kreuzreagieren. Das Molekulargewicht in der einen der beiden Fraktionen ist mindestens zweimal so groß wie das des Pankreasglucagons, das ein Molekulargewicht von 3485 hat (Unger et al., 1968). Die Fraktion mit dem größeren Molekulargewicht hat keine glykogenolytischen und hyperglykämischen Eigenschaften, wohl aber einen insulinfreisetzenden Effekt. Bei intravenöser Injektion kommt es daher zu einem Absinken des Blutzuckerspiegels (Valverde et al., 1967, 1968, 1969). Untersuchungen von Assan et al. (1972) über die Struktur–Wirkungsbeziehungen von Glucagon und verwandten synthetischen Peptiden haben ergeben, daß die für die glykogenolytische und insulinogene Wirkung erforderliche Struktur in den Aminosäureresten 24 bis 29 lokalisiert ist. Polak et al. (1971 a) untersuchten mit fluoreszenzmikroskopischen Methoden die Lokalisation der Enteroglucagonzellen im Gastrointestinaltrakt. Sie fanden eine besondere Häufung im Fundus des Magens und im Jejunum. Diese Verteilung entspricht dem mit Hilfe eines spezifischen RIA in den einzelnen Abschnitten des Gastrointestinaltraktes gemessenen Glucagongehalt (Unger et al., 1966).
Die Enteroglucagon–bildenden L–Zellen (larger granule cells) unterscheiden sich von den secretinproduzierenden S–Zellen abgesehen von der Lokalisation auch durch die Größe der Granula.
Glucagon hat ebenso wie Secretin einen hydrocholeretischen Effekt (Jones et al., 1971) und eine inhibitorische Wirkung auf die Magensäuresekretion (Lin und Spray, 1968, Lin und Warrik, 1971). Im Gegensatz zum Secretin hemmt es jedoch die Volumen– und Enzymsekretion des Pankreas (Dyck et al., 1969, Konturek et al., 1973).
Auch die intrajejunale Gabe von Glucose, welche den adäquaten Stimulus für die Inkretion von Enteroglucagon darstellt, führt zu einer deutlichen Abnahme der Pankreasvolumen– und –bicarbonatsekretion (Kaess et al., 1968b,

Dyck, 1971). Während sich die inhibitorische Wirkung von Pankreasglucagon insbesondere auf die Enzymsekretion bezieht, soll Enteroglucagon vor allem die Bicarbonat– und Volumensekretion hemmen (Dyck et al., 1969). Das Pankreasglucagon ist als ein Hormon des Glucosemangels anzusehen. Aminosäuren und Cholecystokinin bewirken seine Freisetzung aus der alpha–Zelle der Langerhans'schen Inseln. Darmglucagon wird im Rahmen der enteralen Glucoseresorption ins Blut abgegeben (Unger et al., 1967 a). Samols et al. (1965 a, b, 1966) entdeckten, daß es bei der oralen Glucosebelastung zu einem Anstieg des Plasmaglucagonspiegels kommt. Außerdem beschrieben sie eine unmittelbare Insulinausschüttung im Anschluß an die schnelle Injektion hoher Glucagondosen. Die Insulinspiegel erreichten bei gleichzeitiger Infusion von Glucagon und Glucose deutlich höhere Werte als bei Parallelversuchen, die nur mit Glucose durchgeführt wurden. Crockford et al. (1966), Lawrence (1966) und Dekkert (1968 a) bestatigen die direkte insulinstimulierende Wirkung von Glucagon, wobei bei intravenöser Glucoseinjektion der Insulinpeak nach 2 bis 8 min. erscheint. Auch Ketterer et al. (1967) beobachten nach Glucagon in physiologischer Dosierung einen höheren Insulinanstieg als der begleitenden Hyperglykämie entspricht. Für die Herkunft des Glucagons aus dem Darm bei der oralen Glucoseapplikation spricht auch die Beobachtung von Unger et al. (1967 b, 1968 b), daß bei intraduodenaler Glucosegabe die GLI im Mesenterialvenenblut ansteigt, während sie in der Pankreasvene abnimmt. Buchanan et al. (1967) fanden bei pankreatektomierten Hunden nach intrajejunaler Glucosegabe einen deutlichen Anstieg der GLI. Nach Pankreatektomie fiel der basale Serumglucagonspiegel der Hunde nur geringfügig ab, ein Hinweis darauf, daß Enteroglucagon bereits im Ruhezustand einen bedeutenden Anteil des Serumglucagons ausmacht.

Auch mit Monosacchariden, die bei parenteraler Verabreichung keine Insulinfreisetzung bewirken (Galaktose, 3-0–Methyl–Glucose, Fructose, Mannose), konnte bei enteraler Applikation eine Erhöhung der Darm–GLI im Serum erzielt werden (Ketterer et al., 1966).

Heding (1968) entwickelte die gleichzeitige radioimmunologische Bestimmung von Pankreasglucagon und Enteroglucagon. Bei oraler Glucosebelastung nimmt die gut–GLI in der peripheren Vene des Menschen zu, während die pankreatische GLI abnimmt. Auch Bloom und Byfield (1972) beschrieben einen spezifischen Assay für Enteroglucagon, mit dem sie ebenfalls einen Anstieg der gut–GLI im Serum nach oraler Glucosegabe nachweisen konnten. Das Glucagonmolekul weist mindestens zwei immunologisch wirksame Zentren auf. Der C–terminale Teil des Molekuls wird von spezifischen, gegen das Pankreasglucagon gerichteten Antikörpern gebunden. Der N–terminale und zentrale Teil dürfte auch im Enteroglucagon enthalten sein, da die Bindung von radioaktiv markierten Syntheseprodukten, welche die Aminosäuren 1 bis 23 enthalten, mit dem kreuzreagierenden Antiserum verhindert wird.

Die insulinfreisetzende Wirkung von Glucagon wurde auch durch in vitro Versuche bestätigt. Hinz et al. (1971) konnten bei Anwesenheit von Glucose im Medium eine Insulinausschüttung bei der Perifusion von isolierten Rateninseln beobachten. Devrim und Racant (1966) und Turner (1969 a, b) fanden bei der Inkubation von kompletten Pankreasteilchen eine signifikante Insulinfreisetzung durch Glucagon. Ungereinigte Extrakte der Darmschleimhaut, welche eine GLI enthielten, zeigten allerdings keine Insulinfreisetzung aus isolierten Langerhans'schen Inseln der Ratte (Buchanan et al., 1969). Bataille et al. (1973) konnten nachweisen, daß Darmglucagon und Pankreasglucagon an einem gemeinsamen Rezeptor angreifen. Das Darmglucagon war sowohl in der Lage, mit ^{125}Jod markiertes Pankreasglucagon am Rezeptor zu ersetzen, als auch die Adenylcyclase zu stimulieren. Diese Untersuchungen wurden an den Leberzellen der Ratte durchgeführt. Da aber auch sehr hohe Konzentrationen von gut–GLI nur 50% des an die Zellen angelagerten Pankreasglucagons ersetzen konnten, schloß er auf eine Heterogenität des Glucagonrezeptors.

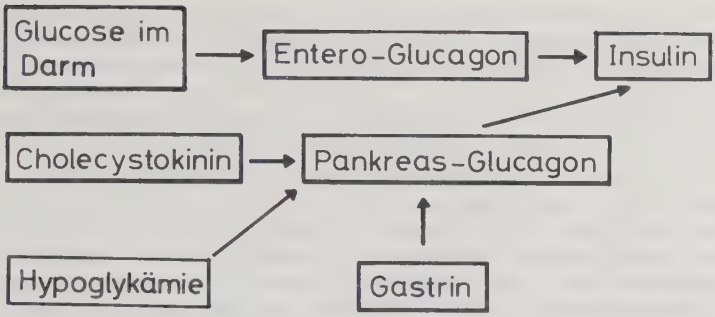

Abb. 5: Wirkung von Glucagon auf die Insulinfreisetzung.
——————— Förderung

4. Gastrin.

Gastrin wird vorwiegend in den G—Zellen der Antrumschleimhaut des Magens gebildet und durch Dehnung des Magens , lokale chemische Reize und cholinerge Stimuli freigesetzt. Durch Ansäuerung des Antrums wird die Gastrinliberierung gehemmt. Es handelt sich hierbei um ein typisches Beispiel eines feed—back—Mechanismus. Gastrin bewirkt eine starke Anregung der Säuresekretion des Magens und der Sekretion des Intrinsic Factors.

Gastrin ist ein lineares Polypeptid, das sich aus 17 Aminosäureresten zusammensetzt (siehe Abb. 3). Es liegt in zwei Formen, dem Gastrin I und II vor. Die beiden Moleküle unterscheiden sich durch die Anwesenheit einer Sulfatgruppe am Tyrosinrest in Position 12 beim Gastrin II. Gastrin stimmt mit dem Cholecystokinin im C—terminalen Pentapeptid überein, was die teilweise ähnlichen Wirkungen erklärt. Mit dem C—terminalen Tetrapeptid können am Verdauungstrakt dieselben physiologischen Wirkung erzielt werden wie mit dem Gesamtmolekül. Zwischen Gastrin und Secretin besteht insofern ein Antagonismus, als Secretin die gastrinstimulierte (nicht die histaminstimulierte) HCL—Sekretion des Magens hemmt.

1967 hatten Unger et al. (1967 a) gezeigt, daß die schnelle intraportale Injektion von relativ unreinem Gastrin II vom Schwein eine deutliche Insulinausschüttung zur Folge hat, wobei der Insulinpeak bereits nach 2 min. in der V.pancreaticoduodenalis gemessen wurde. Darauf folgte ein schnelles Absinken des Serum—IRI, sodaß nach 10 min. der Ausgangswert wieder erreicht war. Diese Sekretionskinetik hat Gastrin mit den anderen beta—cytotrop wirksamen gastrointestinalen Hormonen gemein. Unger et al. (1967 a) konnten auch eine alpha—cytotrope Wirkung des Gastrins nachweisen. In diesem Zusammenhang sei noch einmal auf die teilweise Übereinstimmung der aktiven Zentren von Gastrin und dem ebenfalls glucagonfreisetzenden Cholecystokinin verwiesen.

Auch mit synthetischem Gastrin konnte eine Insulinfreisetzung erzielt werden. Nach Injektion von synthetischem Human—Gastrin II kam es zu einem Anstieg des Seruminsulinspiegels (Dupré et al. 1969). Die integrierte Insulinsekretionsantwort war geringer als nach Gabe von Secretin oder Cholecystokinin, auch wenn Gastrin in einer für die Magensekretion maximalen Dosierung gegeben wurde. Durch gleichzeitige Infusion von Gastrin und Glucose konnte der Anstieg der IRI gegenüber der alleinigen Glucoseinfusion verstärkt werden.Im Gegensatz dazu konnten Jarrett und Cohen (1967 b) mit synthetischem Human—Gastrin I keinen derartigen Effekt nachweisen.

Untersuchungen von Kaneto et al (1969, 1970) mit dem C—terminalen Tetrapeptid von Gastrin ergaben einen schnellen, kurzzeitigen Anstieg des Seruminsulin— und —glucagonspiegels, der von einer signifikanten Hyperglykämie gefolgt war. Kaneto et al. (1969, 1970) interpretierten dies als eine kombinierte alpha— und betacytotrope Wirkung des Tetrapeptids von Gastrin. Kikuchi et al. (1971) konnten die von Kaneto et al. (1969, 1970) an narkotisierten Hunden gewonnenen Ergebnisse am Menschen bestätigen. Dabei ergab sich kein Unterschied zwischen Gesunden und Patienten mit Achlorhydrie.

In den Langerhans'schen Inseln finden sich neben den alpha— und beta—Zellen auch delta—Zellen, welche auch un-

ter physiologischen Bedingungen Gastrin produzieren sollen, eine Hypothese, die noch nicht endgültig bestätigt werden konnte (Kikuchi et al., 1971, Greider und McGuigan, 1971, Rehfeld und Iversen 1973). Rehfeld und Iversen (1973) konnten durch Gelfiltration von Pankreasextrakten zeigen, daß das IRGa (immunoreactive gastrin) des Pankreas aus zwei Komponenten besteht, von denen die eine dem "Big Gastrin", die andere dem Heptadecapeptid Gastrin I entsprechen dürfte. Die Perfusion des isolierten Hundepankreas ergab eine Gastrinfreisetzung durch Arginin und Acetylcholin, während Glucose und Adrenalin keinen derartigen Effekt zeigten.
Für endogen freigesetztes Gastrin konnte bisher keine insulinliberierende Wirkung gesichert werden. Boudillon et al. (1973) fanden, daß die Insulinantwort nach oraler Gabe von Glycin, einem wirksamen Stimulus für die antrale Gastrinfreisetzung, sich nicht von der nach intraduodenaler Infusion unterschied, obwohl ein Anstieg des Gastrinspiegels in diesem Falle ausblieb. Auch auf die durch intravenöse Glucoseinfusion ausgelöste Insulinfreisetzung hatte das endogene Gastrin keinen Einfluß. Rehfeld und Stadil (1972 b) halten es für unwahrscheinlich, daß Gastrin in physiologischer Dosierung Insulin freisetzen oder die beta–cytotrope Wirkung anderer Substanzen verstärken kann. Sie weisen darauf hin, daß die Untersuchungen, bei denen eine Insulinfreisetzung durch Gastrin nachgewiesen werden konnte, mit pharmakologischen Dosen durchgeführt worden waren. Die dabei im Serum erreichten Gastrinspiegel sollen die von Patienten mit Zollinger–Ellison–Syndrom übertroffen haben. Auch seien die Versuche mit Tetra– und Pentagastrin mit Vorsicht zu interpretieren, da die Wirkung dieses Peptide auf die Insulinsekretion infolge der Identität des C–terminalen Pentapeptids von Gastrin und Cholecystokinin auch als cholecystokininartig bezeichnet werden könnte (Rehfeld, 1971).
Die bisher vorliegenden in vitro Versuche ergeben noch kein einheitliches Bild. Während Buchanan et al. (1969) an isolierten Langerhans'schen Inseln der Ratte keine Stimulation der IRI oder GLI durch Gastrin erzielen konnten, beobachteten Lenmark et al. (1969) bei niedrigen Glucosekonzentrationen eine Insulinfreisetzung durch höhere Dosen von synthetischem Human–Gastrin I. Dagegen zeigten niedrige Gastrindosen eine Hemmung der glucoseinduzierten Insulinfreisetzung. Bei perifundierten isolierten Ratteninseln kam es nach einem Gastrinpentapeptid ebenfalls zu keiner Insulinliberierung (Hinz et al., 1971).

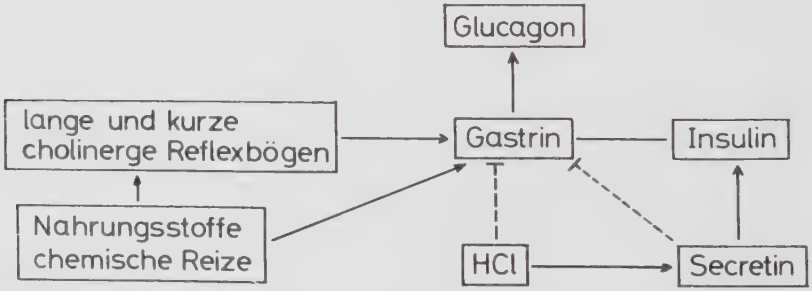

Abb. 6: Wirkung von Gastrin auf die Insulinfreisetzung.
——————— Förderung
– – – – – – – – – – Hemmung

5. Inkretin, Gastric inhibitory peptide (GIP), Vasoactive intestinal peptide (VIP).
Creutzfeld et al. (1970)) geben zu bedenken, daß es sich bei den geschilderten endokrinen Wirkungen von gastrointestinalen Hormonen um unspezifische Effekte handeln könnte. Dem ist allerdings entgegenzuhalten, daß einige Untersucher mit submaximalen Dosen der gastrointestinalen Hormone gearbeitet haben und die erzielten Blutspiegel sich dabei im physiologischen Bereich bewegten. Nach Rehfeld (1972 a) ist es auch heute noch nicht erwiesen, in welchem Umfang die einzelnen gastrointestinalen Hormone an der Regulation der Insulinsekretion beteiligt sind, und fordert für die Zukunft bei der Erforschung dieses Problems die Benutzung reiner Praparationen

in physiologischer Dosierung mit gleichzeitiger Kontrolle der erreichten Hormonspiegel im Blut. Möglicherweise ist die verstärkte und frühzeitige Insulinfreisetzung nach oraler Nahrungsaufnahme der gemeinsamen Wirkung mehrerer Hormone zuzuschreiben. Es ist aber auch nicht auszuschließen, daß ein noch unbekannter insulinfreisetzender Faktor im oberen Gastrointestinaltrakt produziert wird.
So gelang es Turner (1969 a) mit Extrakten aus der Duodenalschleimhaut, deren Gehalt an den bekannten intestinalen Hormonen äußerst gering war und die keine GLI enthielten, eine deutliche Stimulation der Insulinsekretion zu erzielen. Für den diesem Phänomen möglicherweise zugrundeliegenden Faktor wurde von LaBarre und Ledrut bereits 1934 die Bezeichnung "Inkretin" vorgeschlagen. Moody et al. (1973) konnten einige Milligramm eines hochgereinigten insulinotropen Polypeptids aus einem Säure–Alkoholextrakt von Schweinejejunum und –ileum gewinnen. Die Isolierung erfolgte durch eine Kombination von Ionenaustauschchromatographie und Elektrophorese auf Polyacrylamid. Die geringste noch wirksame Konzentration des gereinigten Materials betrug weniger als 100 ng/ml. Das Inkretin soll sich durch das höhere Molekulargewicht und die auf Gewichtsbasis bezogen höhere insulinogene Aktivität von den anderen erwähnten Gastrointestinalhormonen unterscheiden.
Das von Brown und Pederson (1970) isolierte "gastric inhibitory peptide" (GIP) und das von Jorpes und Mutt (1973) beschriebene "vasoactive intestinal peptide" VIP sollen nach Creutzfeldt (1973) eine starke beta–cytotrope–Wirkung aufweisen und die Bedeutung der anderen intestinalen Faktoren für die Insulinfreisetzung bei weitem übertreffen. So soll möglicherweise die beta–cytotrope Wirkung der im Handel befindlichen Cholecystokininpräparationen auf die in ihnen enthaltenen Verunreinigungen mit GIP zurückzuführen sein.
Die physiologische Wertigkeit aller genannten Peptide, ausgenommen Glucagon, für die Insulinfreisetzung muß noch durch detaillierte Untersuchungen geklärt werden, weil einerseits zu unreine Präparationen verwandt wurden und andererseits pharmakologisch hohe Dosierungen Anwendung fanden.
In der folgenden Abbildung wird versucht, die gegenwärtigen Vorstellungen über das Zusammenwirken und die wechselweise Beeinflußung der insulinogenen gastrointestinalen Hormone übersichtlich darzustellen.

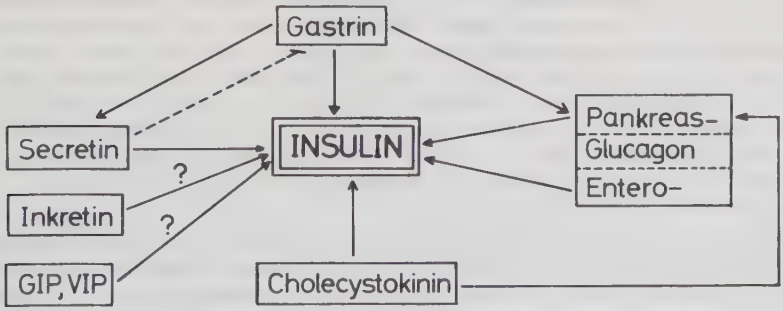

Abb. 7: Wirkung der gastrointestinalen Hormone auf die Insulinfreisetzung.

III. Cholinerge Reize.
Als weitere Parallele zwischen dem exokrinen und dem endokrinen Pankreas sei das Ansprechen der beiden Funktionssysteme auf cholinerge Reize angeführt. Die cholinerge Stimulation des exokrinen Pankreas verläuft vor allem über die sekretiorischen Fasern des N.vagus. Daneben scheinen auch kurze cholinerge Reflexbögen zwischen dem Duodenum und dem Pankreas zu bestehen. Durch Elektrostimulation des N.vagus kam es zu einer Steigerung der hydrokinetischen Wirkung von Secretin. Darüberhinaus konnte durch Elektrostimulation auch ohne Cholecystokinin eine erhebliche Stimulation der Enzymsekretion erzielt werden (Thomas, 1967). Zu ähnlichen Ergebnissen gelangte Lehnert (1970) durch Applikation von Cholinergika. Neben diesen exokrinen Wirkungen führt die Elektrostimulation des N.vagus zu einem Anstieg der Serum–IRI, wie Daniel und Henderson (1967) durch Versuche an Pavianen

und Kaneto et al. (1967) an Hunden zeigen konnten. Frohmann et al. (1967) beobachten im Anschluß an die Vagotomie einen geringen aber signifikanten Abfall des Insulinspiegels im Portalvenenblut. Die glucoseindunzierte Insulinfreisetzung und die Glucoseutilisation werden jedoch durch die Vagotomie nicht signifikant beeinflußt. Atropin allein hat zwar keinen Einfluß auf die Seruminsulinkonzentrationen, es verhindert jedoch die Insulinliberierung durch vagale Stimulation. Es scheint nur ein Anteil von leicht verfügbarem Insulin unter vagaler Kontrolle zu stehen. Die Sekretionsantwort auf vagale Stimulation setzt sehr schnell ein und ist trotz fortdauernder Reizung nur kurzfristig, wobei der Peak vor der 5. min. nach Beginn der Stimulation liegt (Frohmann et al., 1967).

IV. Die Bedeutung der Galle für die Volumen– und die Enzymsekretion des Pankreas.

Aus der Erörterung der exokrinen und endokrinen Wirkungen der gastrointestinalen Hormone wurde deren zentrale Stellung bei der Anregung der Pankreasvolumensekretion und der Abgabe der Verdauungsenzyme deutlich. Daneben kommt auch dem Gallefluß eine bedeutende Rolle bei der Stimulation der exkretorischen Pankreasfunktion zu. Erste Hinweise darauf verdanken wir Mellanby (1926), der an narkotisierten Katzen feststellen konnte, daß die Anwesenheit von Galle im Darm die Pankreasvolumensekretion stimulierte.

Lueth und Ivy (1927) und Dragstedt und Woodbury (1937), die mit Fistelhunden arbeiteten, bei denen die Galle aus dem Darm abgeleitet wurde, konnten diese Beobachtungen ebensowenig bestatigen wie Thomas und Crider (1943), die narkotisierten Hunden intraduodenal Galle instillierten. Lagerlöf (1942) konnte bei einem Patienten mit Verschluß des Ductus choledochus durch intraduodenale Applikation von 10%iger Rindergallelösung einen deutlichen Anstieg der Pankreassekretion erzielen. Für das starke Divergieren dieser Ergebnisse dürften Speziesdifferenzen verantwortlich sein.

Forell et al. (1965) bemühten sich als Erste um eine systematische Erforschung dieses Fragenkomplexes. Sie wiesen nach, daß nach Injektion von Secretin, das selbst keine enzymstimulierende Wirkung hat, eine hochsignifikante Korrelation zwischen der Bilirubinmenge und den ausgeschiedenen Enzymmengen im Duodenalsekret gesunder Probanden besteht. Durch Auslösung einer Gallenblasenkontraktion mit Hypophysin^{R} (Hypophysenhinterlappenextrakt) sowie durch intraduodenale Zufuhr von Blasengalle vom Menschen konnte ein erheblicher Anstieg der Pankreasenzymsekretion erzielt werden (Stahlheber, 1965, Forell et al., 1965, Forell und Stahlheber, 1966). Die Höhe der Enzymsekretion des Pankreas ist dabei abhängig von der Dosis der in das Duodenum instillierten Rindergalle. Auch reine Gallensäuren wurden untersucht. Dabei erwies sich die 3–alpha, 18–alpha–dihydroxy–5–beta cholsaure als besonders wirksam (Forell et al., 1971, Kohl, 1971). Eine direkte Wirkung der Gallensalze auf das Pankreas ist unwahrscheinlich, da Gallensalze vorwiegend im Ileum resorbiert werden, während die stimulierende Wirkung der Galle unmittelbar nach ihrer Instillation in das Duodenum beginnt. Außerdem blieb die intrajejunale Applikation von Rindergalle nahezu ohne Wirkung auf die Pankreassekretion (Adamczyk, 1973). Die Stimulation der exokrinen Pankreasfunktion durch die Anwesenheit von Galle im Duodenum dürfte auf einem indirekten Mechanismus beruhen, z.B. der Freisetzung von gastrointestinalen Hormonen oder/und über lokale nervale Reflexe (Forell et al., 1971).

B. Experimentelle Untersuchungen am Hund.

I. Methodik.

1. Versuchsanordnung.

19 durchschnittlich 20 kg schwere Bastardhunde wurden durch intravenöse Gabe von Pentobarbital (Nembutal^{R}) anasthesiert und zur Freihaltung der Atemwege intubiert. Das Abdomen wurde entlang der Linea alba eröffnet. In den Ductus pancreaticus wurde vor seinem Eintritt in das Duodenum ein Polyäthylenschlauch eingebunden. So konnte der Pankreassaft rein gewonnen und kontinuierlich und quantitativ registriert werden. Akzessorische Pankreasgange wurden ggf. unterbunden. Der Ductus choledochus wurde gleichfalls drainiert. Um eine endogene Hormonfreisetzung durch Magensäure zu verhindern, wurde der Pylorus ligiert. In die beiden Venae femorales wurden Polyathylenkatheter eingeführt. Ein Katheter diente zur Verabreichung der Secretininjektion und zur kontinuierli-

chen Substitution von Flüßigkeit und Elektrolyten, während aus dem anderen Katheter die Blutentnahmen erfolgten. Bei einem Teil der Versuche wurde über die Vena lienalis ein Katheter in die Vena portae eingeführt, um die Insulinkonzentrationen im Pfortaderblut bestimmen zu können. Die Serumbicarbonat— und —lipasekonzentrationen wurden in regelmäßigen Abständen kontrolliert. Es wurde reines, natürliches Secretin mit Zusatz von Cysteinhydrochlorid (G.I.H. Research Unit, Karolinska—Institutet, Stockholm) und synthetisches Secretin (Wünsch) untersucht.

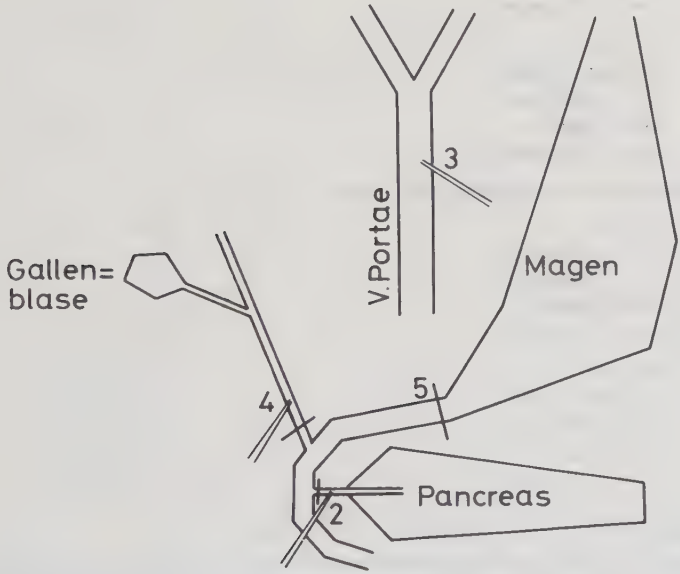

Abb. 8: Schema der Versuchsanordnung.

2. Insulinbestimmung.

Die radioimmunologische Insulinbestimmung erfolgte in Anlehnung an die Methode von Hales und Randle (1963) mit dem im Handel befindlichen "Insulin Immunoassay Kit" des Radiochemical Centre Amersham (England). Es handelt sich dabei um eine Doppelantikörpermethode, bei der ein sogenanntes Vorpräzipitat verwandt wird, das feindispers löslich ist. Die zweite Antikörperreaktion, d.h. die Präzipitation des insulinbindenden Antikörpers ist hierbei vorweggenommen. Das Anti—Insulin—Serum stammt vom Meerschweinchen, die Vorpräzipitation erfolgt durch Anti—Meerschweinchengammaglobulin, das vom Kaninchen stammt. Freies und gebundenes Insulin werden durch Mikrofiltration mit Millipore—Filtermembranen aus Zelluloseazetat getrennt. Das an den Antikörper gebundene Insulin verbleibt auf dem Filter und gelangt mit diesem zur Zählung. Die Filtration wurde mit einer halbautomatischen Apparatur nach Bottermann et al. (1971) durchgeführt. Dabei wurden gleichzeitig 20 Proben aus den Eppendorf—Reaktionsgefäßen mit Hilfe einer peristaltischen Mikropumpe (Fa. Ismatec, Zürich) auf die Zelluloseazetatfilter gepumpt. Diese befanden sich auf Glasfritten, welche mit einer Hydrovakuumpumpe (Typ H2, Fa. Hydrovakuum—Technik G.m.b.H., München) in Verbindung standen. Ein Filterhaltertisch (Fa. Wiedemann, München) vereinigte zwei Einheiten von je 25 Glasfritten, die wechselweise benützt wurden, sodaß zwischenzeitlich die Filter zur Zählung entfernt und durch neue ersetzt werden konnten.

Bei den an Hunden durchgeführten Versuchen wurde Rinderinsulinstandard, bei den Untersuchungen mit menschli-

chen Probanden wurde Insulin vom Menschen als Standard verwandt. Die Qualitätskontrolle von Tag zu Tag ergab für den Rinderinsulinstandard:

niedriger Bereich: N= 33
$\bar{x}$= 51,87 µE/ml
s= 4,15 µE/ml
VK= 8,00 %
$s\bar{x}$= 0,72 µE/ml

höherer Bereich: N= 33
$\bar{x}$= 201,93 µE/ml
s= 12,45 µE/ml
VK= 6,00 %
$s\bar{x}$= 2,16 µE/ml

Für den Human–Insulinstandard wurden folgende Werte errechnet:

niedriger Bereich: N= 10
$\bar{x}$= 31,4 µE/ml
s= 4,03 µE/ml
VK= 12,84 %
$s\bar{x}$= 1,27 µE/ml

höherer Bereich: N= 10
$\bar{x}$= 124,6 µE/ml
s= 7,04 µE/ml
VK= 5,65 %
$s\bar{x}$= 2,22 µE/ml

3. Glucosebestimmung.

Die Glucosekonzentrationen im Serum wurden auf enzymatische Weise mit der Hexokinase–Methode bestimmt (Schmidt, 1961, 1963, Rentschler et al., 1965). Es wurde dazu die im Handel erhältliche Biochemica Test–Kombination (Boehringer Mannheim G.m.b.H.) benutzt. Die Qualitätskontrolle von Tag zu Tag ergab:

N= 37
$\bar{x}$= 103,08 mg%
s= 2,20 mg%
VK= 2,0 %
$s\bar{x}$= 0,36 mg%

4. Statistische Analyse.

Die statistische Analyse wurde mit dem gepaarten t–Test nach Student (Richterich, 1968) durchgeführt.

II. Ergebnisse.

1. Vergleich der hydrokinetischen und der beta–cytotropen Wirkung von Secretin.

Die Diskussion von pharmakokinetischen Problemen hat stets von Einzelversuchen auszugehen. Die Darstellung eines an dem Hund M IV durchgeführten Versuches (siehe Tab. 5 und Abb. 9) zeigt eindrucksvoll, daß die Insulinantwort bereits abgeschlossen ist, während die Volumensekretion des exokrinen Pankreas noch nahezu maximal ist.

Tab. 5 (Siehe tabellarischer Anhang).

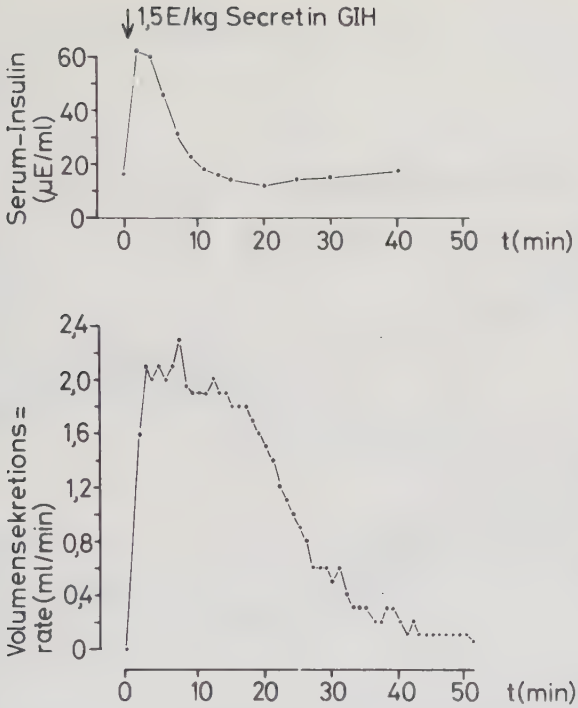

Abb. 9: Vergleich der hydrokinetischen und beta–cytotropen Wirkung einer Injektion von 1,5 klin.Einh./kg KG Secretin (GIH) beim Hund M IV.

Die Seruminsulinkonzentrationen spiegeln einen uniphasischen Sekretionsmodus wider. Bereits eine Minute nach Beendigung der Secretininjektion erreichte die Seruminsulinkonzentration ihren höchsten Wert und schon in der 13. min. ist das Ausgangsniveau wieder erreicht. Dagegen bleibt die maximale Volumensekretionsrate nahezu bis zur 17. min. nach Secretininjektion erhalten, und erst nach 52 min. ist die Volumensekretion des Pankreas beendet.
Mittelwertkurven, die erstellt wurden, um einerseits die Schwankungsbreite von Tier zu Tier und um andererseits die Signifikanzprüfungen durchführen zu können, zeigen ein ähnliches Verhalten wie Hund M IV.
Nach einer raschen Injektion von 0,75 klin.Einh./kg KG Secretin (G.I.H.) folgte ein Insulinanstieg, der in der 3. ($p < 0{,}02$) und 5. ($p < 0{,}05$) min. signifikant war. Der Insulinspiegel begann zwischen der 3. und 5. min. abzufallen und hatte nach 9 min. das Ausgangsniveau wieder erreicht. Dagegen blieb die Pankreasvolumensekretion im Durchschnitt bis zur 31 min. erhalten – als Zeichen einer noch bestehenden Secretinaktivität im Serum (der Hund hat keine Nüchternsekretion des Pankreas).

Tab. 3 (Siehe tabellarischer Anhang).

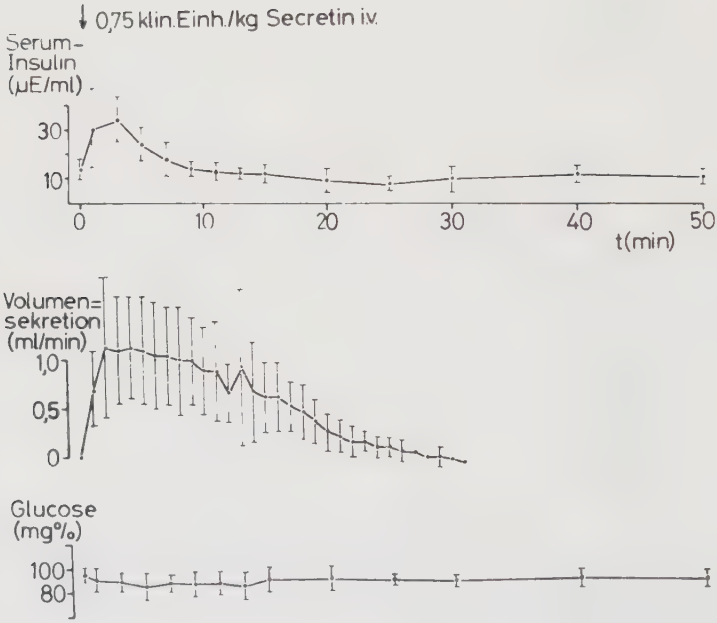

Abb. 10:Vergleich der hydrokinetischen und beta–cytotropen Wirkung einer Injektion von 0,75 klin.Einh./kg KG Secretin (G.I.H.) (N=6).

Die intravenöse Injektion von 1,5 klin.Einh./kg KG Secretin (GIH) führt zu einer signifikanten Erhöhung der Seruminsulinkonzentration in der 1. ($p < 0{,}01$), 3. ($p < 0{,}005$) und 5. ($p < 0{,}05$) min. Der Ausgangswert wurde durchschnittlich nach 13 min. wieder erreicht. Die Pankreasvolumensekretion dauerte bei dieser Dosierung bis zur 51. min. an, d.h. sie überdauerte die Erhöhung des Insulinspiegels im Serum der V.femoralis um 38 min.

Tab. 4 (Siehe tabellarischer Anhang).

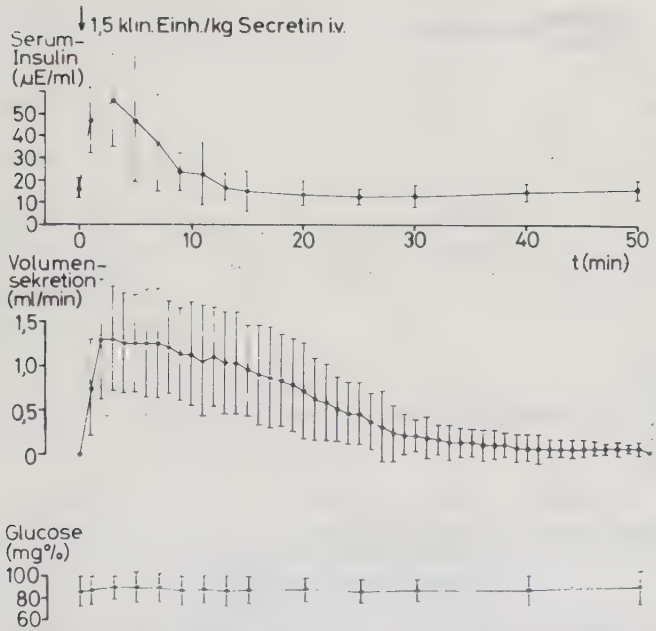

Abb. 11: Vergleich der hydrokinetischen und beta–cytotropen Wirkung einer Injektion von 1,5 klin.Einh./kg KG Secretin (GIH). (N=8).

2. Dosisabhängigkeit der Insulinfreisetzung durch Secretin. Es wurden zwei Dosierungen von Secretin untersucht, nämlich 0,75 und 1,5 klin.Einh./kg KG Secretin (GIH), die im Abstand von 100 min. injiziert wurden. Das Dosis –Wirkungsverhalten über einen größeren Dosisbereich zu verfolgen, war aus methodischen Gründen nicht möglich. Wie in der literarischen Einführung (siehe Seite 4 ff.) ausgeführt wurde, folgt auf die Injektion von Secretin für die Insulinsekretion eine Refraktärperiode. Zudem ist die Sekretionsdauer des exokrinen Pankreas nach höheren Secretindosierungen sehr lange, sodaß durch die verlängerte Versuchsdauer die Reproduzierbarkeit der Ergebnisse leidet. Die Reihenfolge der beiden Dosierungen wurde jeweils gewechselt. Die Insulin– und Glucosekonzentrationen im Serum wurden vor dem Reiz, 1, 3, 5, 7, 9, 11, 13, 15, 20, 25, 30, 40 und 50 min. nach der Secretininjektion bestimmt.

Die Mittelwertkurve des Seruminsulins nach 1,5 klin.Einh./kg KG Secretin (GIH) zeigt einen Peak, der deutlich über dem durch 0,75 klin.Einh./kg KG ausgelösten Peak liegt.

Tab. 1 (Siehe tabellarischer Anhang).

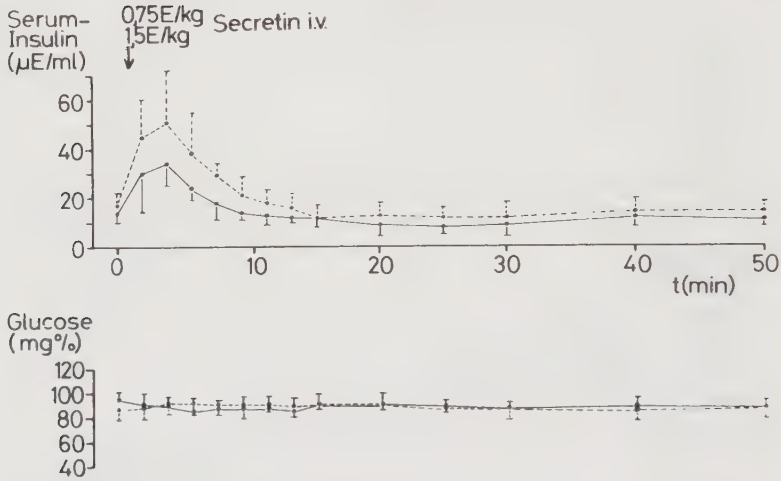

Abb. 12:Dosisabhängigkeit der Insulinantwort auf Secretin. (N=6)

– – – – – – – – – – – – – – 1,5 klin.Einh./kg KG Secretin (GIH)

———————————— 0,75 klin.Einh./kg KG Secretin (GIH)

Bei einer Dosierung von 1,5 klin.Einh./kg KG Secretin (GIH) waren die Insulinkonzentrationen von der 1 bis zur 7. min. signifikant erhöht gegenüber dem Kontrollwert vor Injektion von Secretin. Nach 0,75 klin.Einh./kg KG war in der 3. ($p < 0{,}02$) und 5. ($p < 0{,}05$) min. nach Injektion von Secretin ein signifikanter Anstieg im Vergleich zum Ausgangswert zu verzeichnen.

Vergleicht man die Insulinwerte, die zu den verschiedenen Abnahmezeiten bei den einzelnen Dosierungen gemessen wurden, so liegen von der 1. bis zur 5. min. nach Secretininjektion die Mittelwerte nach 1,5 klin.Einh. kg KG zwar hoch über denen nach 0,75 klin.Einh./kg KG, der Unterschied ist jedoch nicht signifikant.

Auch die Gegenüberstellung der integrierten Insulinsekretionsantworten nach beiden Dosierungen läßt signifikante Unterschiede vermissen. Während 0,75 klin.Einh./kg KG Secretin (GIH) bei dem untersuchten Kollektiv eine integrierte Insulinsekretionsantwort von 127,0 (s= 66,9) µE/ml x min. erbrachte, wurde nach 1,5 klin.Einh./kg Secretin eine mittlere integrierte Insulinsekretionsantwort von 198,7 (s= 76,9) µE/ml x min. erreicht.

Die Sekretionsvolumina betrugen nach 0,75 klin.Einh./kg Secretin im Durchschnitt 18,51 (s= 9,23) ml, nach 1,5 klin.Einh. 27,6 (s= 17,1) ml. Es finden sich also sowohl für die integrierte Insulinsekretionsantwort als auch für die Pankreasvolumensekretion deutliche dosisabhängige Veränderungen, die jedoch nicht signifikant sind.

3. Vergleich der Insulinkonzentrationen in der Vena portae und in der Vena femoralis nach Injektion von Secretin.

Nach der Freisetzung aus der beta–Zelle gelangt das Insulin über die Venen des Pankreas und die Pfortader in die Leber und von dort in den allgemeinen Kreislauf. Die gleichzeitige Beobachtung der IRI –Werte in der V.portae und in der V.femoralis sollte klären, in welcher Weise die Kinetik des Seruminsulins durch diese Vorgänge beeinflußt wird.

Tab. 2 (Siehe tabellarischer Anhang).

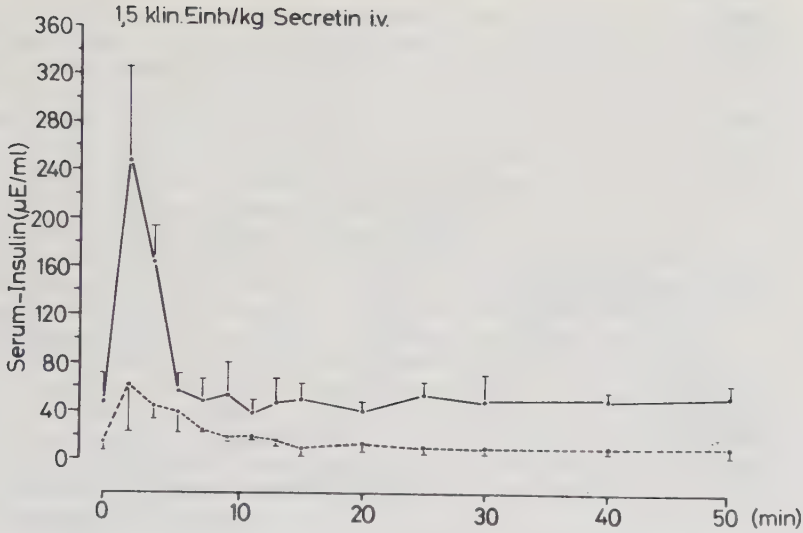

Abb. 13: Vergleich der Insulinkonzentrationen in der Vena portae und in der Vena femoralis nach Injektion von 1,5 klin.Einh/kg KG Secretin (GIH). (N=4)

– – – – – – – – – – – V.femoralis

———————— V.portae

In dem untersuchten Kollektiv fand sich sowohl in der V.femoralis als auch in der V.portae schon eine min. nach der Injektion von Secretin der höchste Seruminsulinspiegel. Während jedoch in der V.portae bereits in der 5. min. das Ausgangsniveau wieder erreicht ist, war dies in der V.femoralis erst zwischen der 11. und 13. min. der Fall. In der V.femoralis wurde eine maximale Insulinkonzentration von 63,5 µE/ml erreicht (s= 41,3). Dieser Wert wurde in der V.portae weit übertroffen, wo der Peak eine Höhe von 247,5 (s= 78,9) µE/ml zeigte. Aber auch die basalen Seruminsulinspiegel lagen in der V.portae mit 40 bis 60 µE/ml signifikant über denen in der V.femoralis, wo das Basalniveau zwischen 10 und 15 µE/ml lag. Es fällt auf, daß sowohl die basalen IRI–Werte als auch die Insulinwerte während des sehr abrupten Peaks in der V.portae einen signifikanten Unterschied zeigen. Lediglich in der 1., 7., 9. und 13. min. waren die IRI–Werte in der V.portae nicht signifikant über die in der V.femoralis erhöht. Dies könnte dadurch bedingt sein, daß die Insulinkonzentrationen zurückgekehrt sind, während in der V.femoralis der Abfall der Insulinkonzentration im Serum einen längeren Zeitraum in Anspruch nimmt.

4. Vergleich der insulinfreisetzenden Wirkung von natürlichem, hochgereinigtem Secretin (GIH) und synthetischem Secretin (Wünsch).

Die folgenden Untersuchungen beschäftigen sich mit der insulinfreisetzenden Wirkung von synthetischem Secretin (Wünsch). Da die Anzahl der Untersuchungen relativ gering war, lassen die Ergebnisse nur qualitative Aussagen zu. Nach Injektion äquivalenter Dosen von natürlichem Secretin (GIH) und synthetischem Secretin (Wünsch) wurden bei dem Hund A VI die Insulin– und Glucosespiegel im Blut der V.femoralis verfolgt.

Tab. 6 (Siehe tabellarischer Anhang).

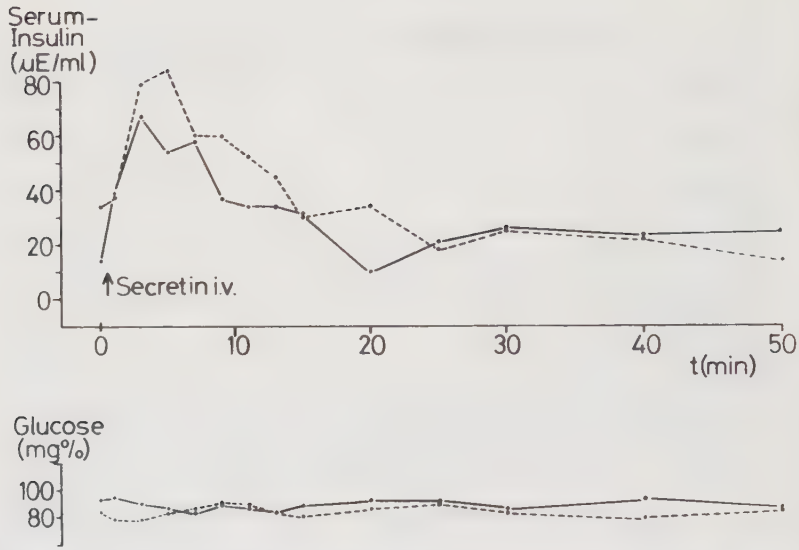

Abb. 14: Vergleich der insulinfreisetzenden Wirkung von 0,1875 µg/kg KG synthetischem Secretin (Wünsch) und 0,75 klin.Einh./kg KG Secretin (GIH), gemessen im Blut der V.femoralis. (Hund A VI)

——————— 0,75 klin.Einh./kg Secretin (GIH)

- - - - - - - - - - 0,1875 µg/kg Secretin (Wünsch)

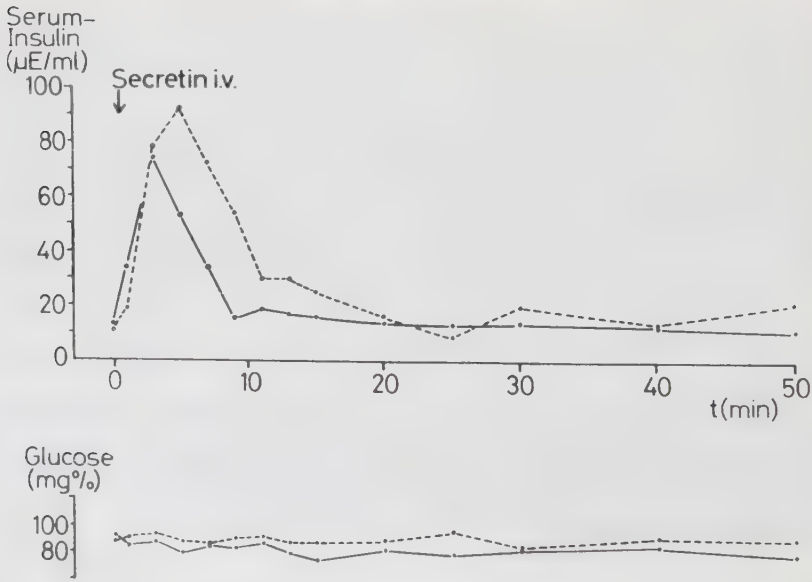

Abb. 15: Vergleich der insulinfreisetzenden Wirkung von 0,375 µg/kg KG synthetischem Secretin (Wünsch) und 1,5 klin.Einh./kg KG Secretin (GIH), gemessen im Blut der V.femoralis. (Hund A VI)

——————— 1,5 klin.Einh./kg Secretin (GIH)

- - - - - - - - - - 0,375 µg/kg Secretin (Wünsch)

Sowohl nach 0,75 bzw. 1,5 klin.Einh./kg KG Secretin (GIH) als auch nach den äquivalenten Dosen von synthetischem Secretin, nämlich 0,1875 bzw. 0,375 µg/kg KG synthetischem Secretin (Wünsch), wurde ein deutlicher Anstieg der Seruminsulinkonzentration gefunden. Die Kinetik der Insulinausschüttung nach synthetischem Secretin verhielt sich analog zu der nach natürlichem Secretin. Auch synthetisches Secretin verursachte eine uniphasische Insulinfreisetzung. Nach einem schnellen Anstieg erreichte die Serum—IRI in 3 bis 5 min. ihr kurzdauerndes Maximum. Danach fiel die Serum—IRI rasch ab und kehrte nach 9 bis 13 min. wieder auf das Ausgangsniveau zurück. Die bei diesem Versuch insgesamt größere Insulinausschüttung nach synthetischem Secretin war durch einen höheren und breiteren Insulinpeak bedingt. Die Glucosekonzentrationen im Serum zeigten weder nach natürlichem noch nach synthetischem Secretin eine wesentliche Veränderung. (Siehe Abb. 14 und Abb. 15).
Während bei dem eben beschriebenen Experiment die Blutentnahmen aus der V.femoralis erfolgt waren, wurden bei 4 weiteren Hunden die Insulin— und Glucosekonzentrationen in der V.portae gemessen. Auch hierbei zeigte sich,daß synthetisches Secretin (Wünsch) derselben Kinetik folgt wie das natürliche Hormon. (Siehe Abb. 16 und Abb. 17).
Während beim Hund A VI die Insulinantwort auf synthetisches Secretin (Wünsch) größer war als die auf natürliches Secretin in äquivalenter Dosierung, lag sie bei diesen Versuchen unter der Insulinausschüttung nach natürlichem Secretin. Dieses unterschiedliche Verhalten ist möglicherweise auf Wägefehler bei der Abfüllung des kommerziell erhältlichen Secretins (GIH) zurückzuführen.
Bei Injektion von 0,1875 µg/kg KG Secretin (Wünsch) betrug die integrierte Insulinsekretionsantwort 421,62 µE/ml x min. (s= 161,94 µE/ml x min.), 0,75 klin.Einh/kg KG natürliches Secretin (GIH) erbrachte 554,12 (s= 170,9) µE/ml x min. Dieser Unterschied ist jedoch nicht signifikant.
Tab. 7 (Siehe tabellarischer Anhang).

Bei Verdopplung der Dosis wurde für synthetisches Secretin mit 345,5 (s= 20,3) µE/ml x min. eine geringere integrierte Insulinsekretionsantwort gemessen als nach der kleineren Dosierung von natürlichem und synthetischem Hormon. 1,5 klin.Einh./kg KG natürliches Secretin erbrachte dagegen eine integrierte Insulinsekretionsantwort von 590,3 µE/ml x min. (s= 252,9 µE/ml x min.). Auch dieser Unterschied war nicht signifikant.
Die nach Injektion von 0,75 klin.Einh/kg KG Secretin (GIH) erhaltenen Mittelwertskurven zeigen für die nach 1 ($p < 0,01$) und 3 min. ($p < 0,02$) gemessenen Insulinwerte eine signifikante Erhöhung gegenüber dem Insulinspiegel vor Secretininjektion. 0,1875 µg/kg KG synthetisches Secretin ergab ebenfalls nach 1 ($p < 0,01$) und nach 3 min. ($p < 0,05$) einen signifikanten Anstieg. 5 min. nach der Injektion von natürlichem wie synthetischem Secretin war das Ausgangsniveau wieder erreicht.
Tab. 8 (Siehe tabellarischer Anhang).

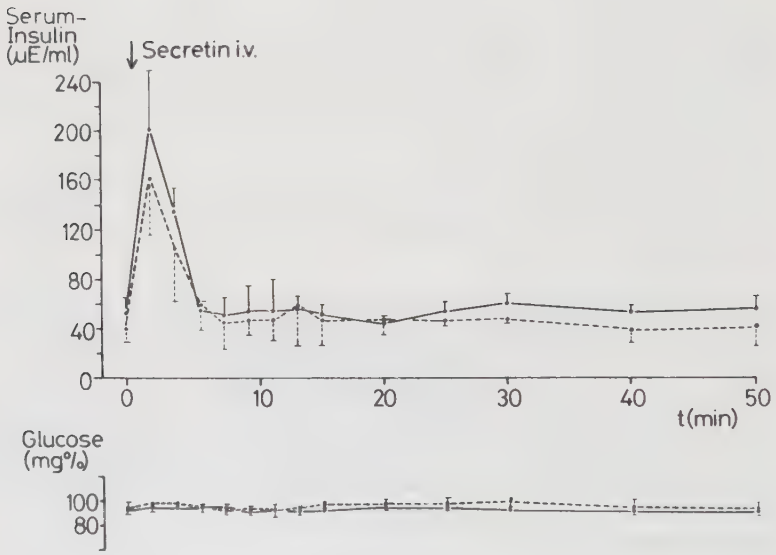

Abb. 16: Vergleich der insulinfreisetzenden Wirkung von 0,1875 µg/kg KG synthetischem Secretin (Wünsch) und und 0,75 klin.Einh./kg KG natürlichem hochgereinigtem Secretin (G.I.H.), gemessen im Blut der V. portae. (N=4)

——————— 0,75 klin.Einh./kg Secretin (G.I.H.)
– – – – – – – – – – – – – – 0,1875 µg/kg Secretin (Wünsch)

1,5 klin.Einh./kg KG Secretin (G.I.H.) erbrachte in der 3. min. nach Secretininjektion eine signifikante ($p < 0{,}02$) Erhöhung der Serum–IRI Nach 0,375 µg/kg KG Secretin (Wünsch) war die Seruminsulinkonzentration dagegen in der 1. ($p < 0{,}05$) und 3. min. ($p < 0{,}05$) signifikant erhöht. Auch bei dieser Dosierung waren die Insulinwerte nach 5 min. wieder auf das Ausgangsniveau zurückgekehrt.
Tab. 9 (Siehe tabellarischer Anhang).

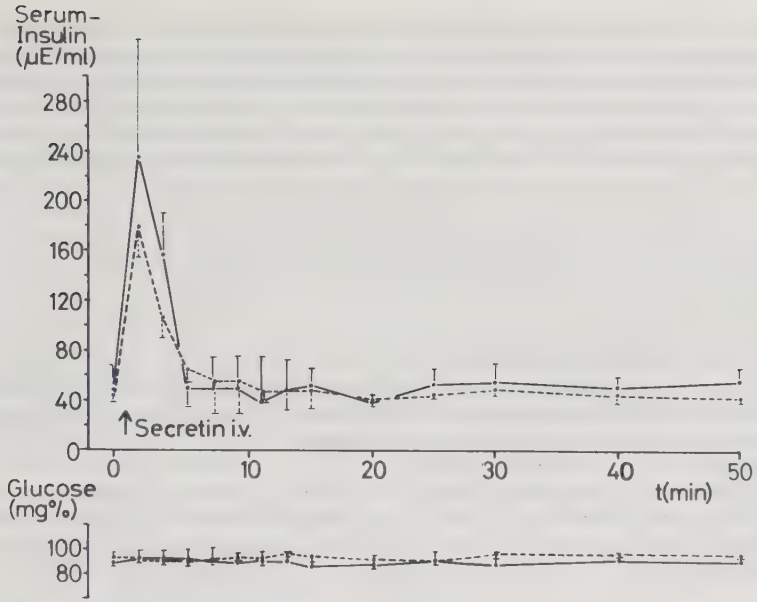

Abb. 17: Vergleich der insulinfreisetzenden Wirkung von 0,375 µg/kg synthetischem Secretin (Wünsch) und 1,5 klin.Einh./kg natürlichem, hochgereinigtem Secretin (GIH), gemessen im Blut der V. portae. (N=3)

——————— 1,5 klin.Einh./kg Secretin (GIH)
– – – – – – – – – – 0,375 µg/kg Secretin (Wünsch)

Die im Portalvenenblut gemessenen Glucosekonzentrationen zeigten weder nach natürlichem noch nach synthetischem Secretin eine signifikante Erniedrigung, obwohl es zu deutlichen Insulinausschüttungen gekommen war.

C. Untersuchungen über den Einfluß intraduodenal instillierter Rindergallelösung auf die exokrine und endokrine Pankreasfunktion beim Menschen.

Wie oben ausgeführt wurde, kommt der Anwesenheit von Galle im Duodenum eine bedeutende Rolle bei der Stimulation der exokrinen Pankreassekretion des Menschen zu. Der Wirkungsmechanismus ist bisher noch nicht geklärt. Die Auslösung von lokalen nervalen Reflexen und die Freisetzung von gastrointestinalen Hormonen werden diskutiert.

Die vorliegenden Untersuchungen sollten klären, ob intraduodenal applizierte Galle auch zu einem Anstieg der Insulinspiegel im Serum führt und damit zur Stoffwechselhomöostase beiträgt. Gleichzeitig wurde versucht, über diesen indirekten Weg Hinweise auf den Mechanismus der stimulierenden Wirkung der Galle auf die exokrine Pankreassekretion zu erhalten, da Cholecystokinin und Secretin eine insulinfreisetzende Wirkung haben.

I. Methodik.

1. Intraduodenale Sondierung.

Zur getrennten Gewinnung von Duodenal– und Magensekret wurde 24 pankreasgesunden und nichtdiabetischen freiwilligen Versuchspersonen eine doppelläufige, röntgendichte Sonde gelegt (Dreiling, 1955, Otte et al., 1973). Über

diese Sonde wurde die Rindergallenlösung (6g getrocknete, standardisierte Rindergalle der Fa. Kali–Chemie, gelöst in 20 ml Leitungswasser) in das Duodenum instilliert. Die Rindergallenlösung verblieb 5 min. im Duodenum und wurde dann zusammen mit dem Pankreassekret wieder abgesaugt. Die Sonde wurde unter röntgenologischer Kontrolle bis zum Treitz'schen Band vorgeschoben. Pankreassekret und Magensaft wurden mit Hilfe einer Membransaugpumpe bei einem Druck von ca. 400 mm H_2O abgesaugt und in eisgekühlte Kolben in 20–Minuten–Fraktionen aufgefangen. Secretin und Cholecystokinin wurden langsam über 3 min. injiziert. Das Blut zur Bestimmung der Insulin– und Glucosekonzentrationen wurde aus einer Armvene entnommen.

2. Analyse des Duodenalsekretes.

In den einzelnen Fraktionen des Duodenalsekretes wurden folgende Bestimmungen vorgenommen:

1. Volumen (ml)
2. pH (pH–meter Fa. Knick)
3. Bicarbonatkonzentration (Scribner und Caillouette, 1954)
4. Amylase (EC 3.2.1.1.) nach Schön et al. (1961)
5. Lipase (EC 3.1.1.3.) nach Weber (1965). Die Lipasebestimmung wurde für die Untersuchung des Duodenalsekretes modifiziert: Nach Verdünnung im Verhältnis 1:500 wurden 0,1 ml einer 0,46 mol Na–Cholat–Lösung zur optimalen Aktivierung der Lipase zu 0,1 ml Ansatz hinzugefügt.
6. Trypsin (EC 3.4.4.4.) nach Haverback et al. (1960).
   Substrat BAPNA (N–alpha–Benzoyl–DL–Arginin -p–Nitroanilid). Die angegebenen Trypsinmengen und Vergleichswerte, die sich auf eine Eichkurve beziehen, die mit zweimal kristallisiertem Trypsin vom Rind erstellt wurde (Fa. Worthington Biochem. Corp., Freehold, New Jersey, USA). Eine Umrechnung in Internationale Einheiten ist möglich.

II. Ergebnisse.

1. Vergleich der Insulin–und Glucosekonzentrationen im Serum nach Injektion von Secretin und Cholecystokinin und nach intraduodenaler Instillation von Rindergalle.

In der Abb. 18 wird die Insulinsekretion nach hormonaler Stimulation mit Secretin und gleichzeitig Cholecystokinin(im Folgenden SC -Injektion genannt) mit der nach intraduodenaler Gabe von Rindergalle (wird im Folgenden CB = cattle bile genannt) verglichen.

Tab. 10 (Siehe tabellarischer Anhang).

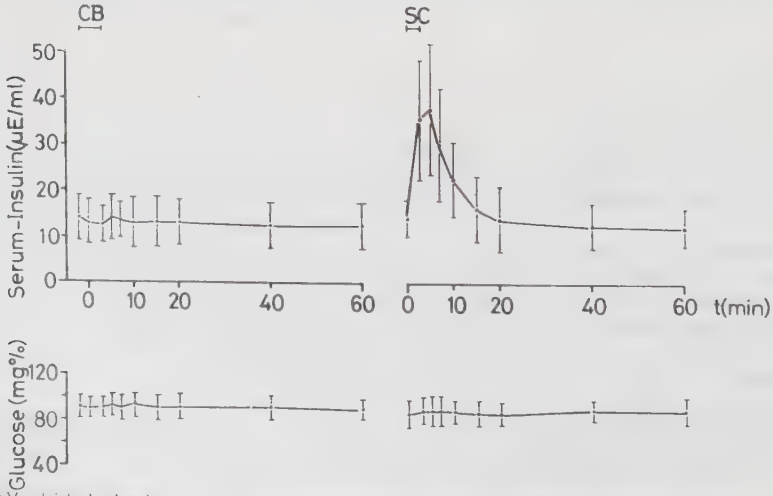

Abb 18: Vergleich der Insulin - und Glucosekonzentrationen im Serum nach intraduodenaler Instillation von Rindergallenlösung (CB) und nach Injekton von 1 klin.Einh./kg Secretin und gleichzeitig 1 IDU/kg Cholecystokinin (SC) beim Menschen. (Gleiches Kollektiv, N=10).

Nach langsamer Injektion von 1 klin.Einh./kg KG Secretin und 1 IDU/kg KG Cholecystokinin kommt es zu einer deutlichen Insulinfreisetzung. Die Seruminsulinspiegel sind 3,5,7 und 10 min. nach Beginn der Injektion signifikant über den Basalwert erhöht. Der höchste IRI–Wert wird nach 5 min., d.h. 2 min. nach Beendigung der langsamen Injektion gemessen. Nach 20 min. hat die Insulinkonzentration im Serum den Ausgangswert wieder erreicht. Die Glucosewerte erfahren keine signifikante Erniedrigung.
Dagegen zeigt der Insulinspiegel nach Instillation von Rindergallenlösung keine deutliche Veränderung; zu keinem Zeitpunkt sind die Insulinspiegel signifikant gegenüber dem Basalwert verändert.
Bei diesen Versuchen wurden die beiden Stimuli in einem Abstand von 60 min. verabreicht. Da die relative und absolute Refraktärzeit des endokrinen Pankreas nach SC–Reiz in der angewandten Dosierung nicht sicher bekannt ist, wurde die Anordnung der Stimuli variiert. In einer Versuchsreihe folgte die Instillation der Rindergalle der SC–Injektion, während in einer anderen mit dem Gallereiz begonnen wurde. Zunächst wurde jedoch mit einem zweimaligen SC–Reiz die Reproduzierbarkeit des Reizerfolges geprüft.

2. Vergleich der Insulinfreisetzung sowie der exokrinen Pankreassekretion nach zweimaliger Injektion von Secretin und Cholecystokinin im Abstand von 60 min.

Die nach zweimaliger Injektion von SC bei 5 Probanden erhaltenen Insulinpeaks unterscheiden sich nicht signifikant in ihrer Höhe.
Tab. 11 (Siehe tabellarischer Anhang).

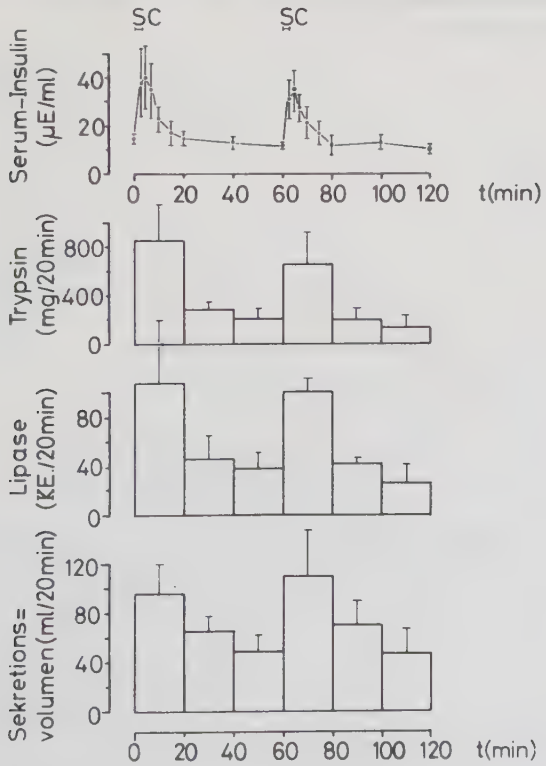

Abb. 19: Vergleich der Insulinfreisetzung und der exokrinen Pankreassekretion nach zweimaliger Injektion von 1 klin. Einh./kg KG Secretin und 1 IDU/kg KG Cholecystokinin im Abstand von 60 min. (N=5)

Beim ersten SC -Reiz lagen die Insulinspiegel von der 3. bis zur 10. min. signifikant uber dem Kontrollwert, beim zweiten SC–Reiz von der 3. bis zur 7. min. Die Glucosekonzentrationen blieben nach beiden SC–Injektionen ohne signifikante Erniedrigung. Beim Vergleich der Sekretionsantwort des exokrinen Pankreas nach beiden SC–Injektionen wurde kein signifikanter Unterschied beobachtet.

Der 2. SC–Reiz erbrachte folgenden Prozentsatz der Ausbeute in Vergleich zum 1. SC–Reiz:

Volumen	108,5% (s= 33,0%)
Bicarbonat	111,3% (s= 23,7%)
Trypsin	73,2% (s= 30,7%)
Amylase	80,7% (s= 29,1%)
Lipase	87,5% (s= 12,3%)

Die Wiederholung des SC–Reizes im Abstand von 60 min. zeigt eine weitgehende Reproduzierbarkeit der Wirkung auf das exokrine und endokrine Pankreas.

3. Vergleich der Insulinfreisetzung und der exokrinen Pankreassekretion nach SC–Injektion und anschließendem CB–Reiz.

Während bei diesem Kollektiv (N=5) der vorangehende SC–Reiz von der 3. bis zur 10. min. eine gegenuber dem Basalwert signifikante Erhöhung des Insulinspiegels bewirkte, waren nach intraduodenaler Galleapplikation nur unbedeutende und nicht signifikante Unterschiede nachweisbar. Die Insulinwerte zeigten nach Rindergalle eine maximale Abweichung vom Ausgangswert von +/– 0,8 µE/ml.

Tab. 12 (Siehe tabellarischer Anhang).

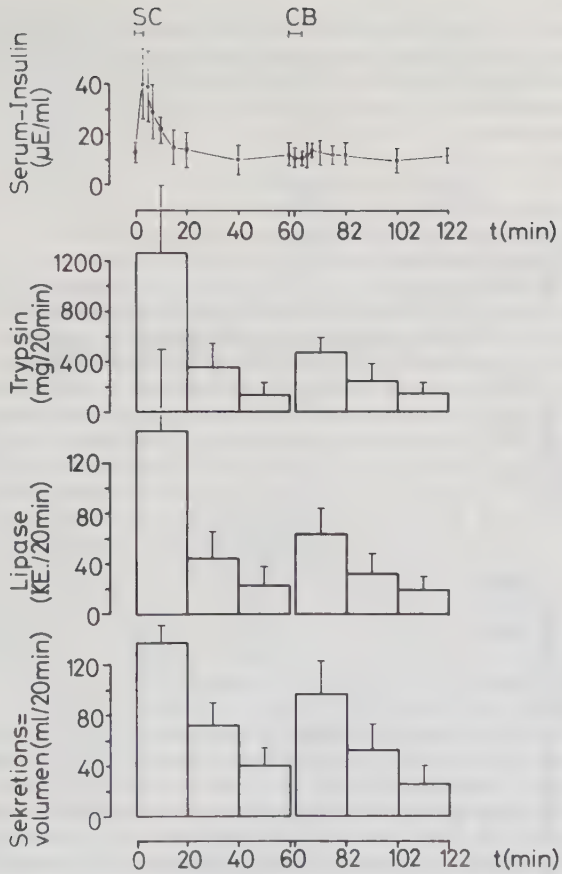

Abb. 20: Vergleich der Insulinfreisetzung und der exokrinen Pankreassekretion nach Injektion von 1 klin.Einh./kg Secretin und 1 IDU/kg Cholecystokinin und nach intraduodenaler Rindergalleinstillation im Abstand von 60 min. (N=5)

Die exokrine Pankreasfunktion wurde durch die intraduodenale Rindergalleapplikation in allen gemessenen Parametern weniger stark stimuliert als durch die SC–Injektion. Der CB–Reiz erbrachte folgenden Prozentsatz der Ausbeute des vorangegangenen SC–Reizes:

Volumen	72,5% (s= 19,4%)
Bicarbonat	47,9% (s= 29,7%)
Trypsin	49,9% (s= 19,1%)
Lipase	52,3% (s= 20,0%)
Amylase	55,4% (s= 35,3%)

4. Vergleich der Insulinfreisetzung und der exokrinen Pankreassekretion nach CB– und anschließendem SC–Reiz.

Die folgenden Untersuchungen sollten ausschließen, daß das Fehlen einer Insulinausschüttung nach CB bei vorausgehendem SC–Reiz dadurch bedingt ist, daß dieser Stimulus in die Refraktärperiode nach dem SC–Reiz fällt. Da-

her wurde CB 60 min. vor der SC -Injektion gegeben. Auch bei dieser Anordnung wurde jede insulinfreisetzende Wirkung der Galle vermißt. Die Seruminsulinkonzentrationen zeigten gegenüber dem Ausgangswert eine maximale Abweichung von 2,2 µE/ml und damit keine signifikanten Unterschiede. Der nachfolgende SC–Reiz wurde mit einer Insulinfreisetzung beantwortet, die den bisher gemachten Beobachtungen entsprach. Die IRI–Werte waren von der 3. bis zur 10. min. nach Beginn der langsamen SC–Injektion signifikant erhöht.
Tab. 13 (Siehe tabellarischer Anhang).

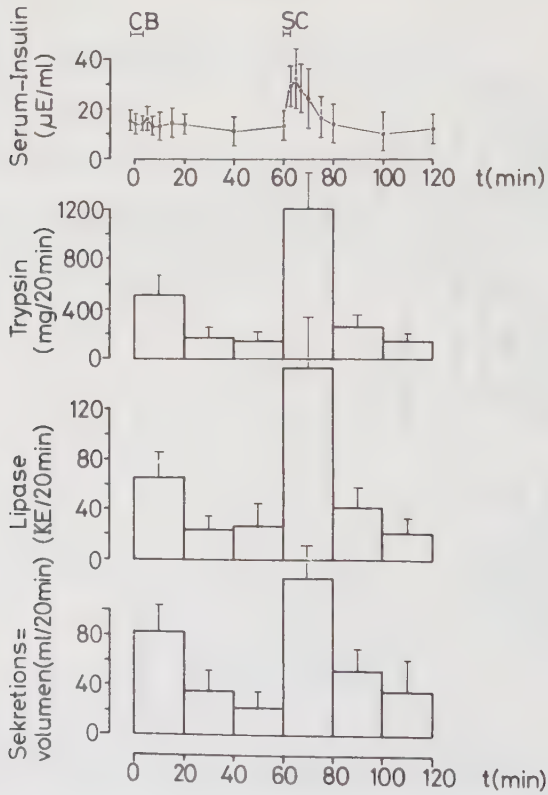

Abb. 21: Vergleich der Insulinfreisetzung und der exokrinen Pankreassekretion nach CB und nach SC im Abstand von 60 min. (N=5)

Auch bei dieser Anordnung übte der CB–Reiz eine deutliche stimulierende Wirkung auf das exokrine Pankreas aus. Er erreichte jedoch nicht die durch SC erhaltenen Sekretionswerte.
Der CB–Reiz erbrachte folgenden Prozentsatz der Ausbeute des SC–Reizes:

Volumen	65,0% (s=17,9%)	
Bicarbonat	38,3% (s= 28,4%)	
Trypsin	52,0% (s= 13,7%)	$p < 0{,}02$
Amylase	58,4% (s= 36,5%)	
Lipase	51,8% (s= 17,9%)	$p < 0{,}05$

D. Diskussion.

I. Mit natürlichem Secretin am Hund durchgeführte Untersuchungen über die insulinogene und hydrokinetische Wirkung von Secretin.

Die insulinogene Wirkung von Secretin, die zuerst in Dupré (1964 a, 1966 a) beschreiben und die inzwischen von zahlreichen Autoren bestätigt wurde, war auch in den von uns durchgeführten Versuchen nachweisbar. Ebenfalls in Übereinstimmung mit der einschlägigen Literatur vermißten wir einen durch diese Insulinausschüttung induzierten Abfall der Glucosekonzentration.

Bei in vitro Versuchen (Grodsky et al., 1969, Frerichs und Creutzfeldt, 1971, Curry 1970, Landgraf et al., 1974) haben kontinuierliche Glucose– und Aminosäurereize eine diphasische Insulinsekretion zur Folge. Die erste Phase dauert etwa 2 min. und zeigt einen sehr abrupten Anstieg und Abfall der Insulinkonzentrationen. Die zweite Phase war durch eine allmähliche Zunahme der Insulinsekretionsrate gekennzeichnet. Diese biphasische Insulinsekretion ist Ausdruck eines Speicherungssystems der beta–Zelle, das aus zwei Kompartimenten aufgebaut ist.Die erste Phase der Insulinsekretion wird durch Substanzen beeinflußt, welche auf die Produktion und den Abbau vom cyclischem AMP wirken. Bei Perfusionsexperimenten wird durch gleichmäßige Infusion von Tolbutamid nur diese erste Phase der Insulinsekretion stimuliert, die bereits nach 5 min. abgeschlossen ist. Auch Secretin steigert die Bildung von cyclischem AMP. Die erste Phase der Insulinsekretion wird aus einem Speicher bestritten, dessen Insulin sofort zur Verfügung steht, der schnell entleerbar ist und der durch das Insulin der Granula und der Biosynthese erst langsam wieder aufgefüllt wird. Die zweite Phase der Insulinsekretion wird aus einem anderen Kompartiment gespeist, das z.T. von der Biosynthese abhängig ist und dessen Insulin im Golgiapparat und in speziellen zytoplasmatischen Strukturen transportiert wird, um dann sezerniert werden zu können. Puromycin, ein Proteinsynthesehemmstoff vermag nur die zweite Phase der Insulinsekretion zu hemmen.

Die Zuordnung der Insulinsekretion nach Secretingabe zur ersten Phase der Insulinsekretion, welche über eine Stimulierung der Adenylcyclase als einen der möglichen in der Zellmembran befindlichen Rezeptoren verläuft, erklärt den charakteristischen Sekretionsablauf der beta–Zelle nach Secretinapplikation. Durch Messung der Volumensekretionsrate des exokrinen Pankreas und der Insulinkonzentration im Serum nach Secretingabe konnte die hydrokinetische und die beta–cytotrope Wirkung von Secretin synchron betrachtet und zeitlich miteinander verglichen werden. Es zeigte sich, daß die Volumensekretion des Pankreas stets zu einem Zeitpunkt noch nachweisbar war, zu dem die Insulinkonzentrationen im Serum bereits auf die Basalspiegel zurückgekehrt waren. Die Volumensekretionsrate steigt schnell an, geht dann in eine Phase der maximalen Sekretion über, um dann im Sinne einer Funktion erster Ordnung wieder abzufallen. Dabei ist zu berücksichtigen, daß der Hund keine Basalsekretion des Pankreas hat. Diese charakteristische Volumensekretionskinetik nach Secretinapplikation wurde 1972 von Lehnert et al. beschrieben, die von der Betrachtung von Einzelkurven ausgegangen waren. Bis dahin hatte die Ansicht von Ågren und Lagerlöf (1936) gegolten, daß die Abnahme der Pankreasvolumensekretion nach Secretinapplikation linear verlaufe.Die Autoren hatten diese Kinetik aus Mittelwertskurven berechnet, was bei pharmakokinetischen Überlegungen nicht statthaft ist. Während bei den vorliegenden Untersuchungen die maximale Volumensekretionsrate etwa bis zur 17. min. erhalten blieb, war der Insulinspiegel bereits 13 min. nach der Injektion von 1,5 klin.Einh./kg KG Secretin (GIH) auf das Ausgangsniveau zurückgekehrt. Da die Pankreasvolumensekretion nach Lehnert et al. (1969, 1970, 1972) einen geeigneten Parameter für die Secretinaktivität im Serum darstellt, dürfte die beta–Zelle gegenüber Secretin unempfindlich werden, sobald die uniphasische Insulinsekretion beendet ist.

Auch die an einem Kollektiv von 6 bzw. 8 Hunden gewonnen Mittelwertkurven nach Injektion von 0,75 bzw. 1,5 klin.Einh./kg KG Secretin (G.I.H.) unterstreichen die grundlegenden Unterschiede im zeitlichen Verlauf der Seruminsulinkonzentrationen und der Volumensekretionsrate. Die Pankreasvolumensekretion blieb im Durchschnitt nach 0,75 klin.Einh./kg bis zur 31. min., nach 1,5 klin.Einh./kg bis zur 51. min. erhalten. Dagegen hatte die Seruminsulinkonzentration nach 9 bzw. 13 min. den Ausgangswert wieder erreicht.

Eine sichere Dosis–Wirkungsbeziehung, d.h. eine direkte Korrelation von Konzentration der beta–cytotropen Substanz im extracellulären Raum und der Sekretionsleistung der B–Zellen ist bisher nur für Glucose und Aminosäuren nachgewiesen (Frerichs und Creutzfeldt, 1971). Eine Testung mehrerer Dosierungen von Secretin auf ihre insulinliberierende Wirkung ist dadurch erschwert, daß eine relativ lange und nicht genau bekannte Refrakträzeit der Inselzelle

gegnüber dem Secretin vorliegt. Lerner und Porte (1970 a, b) hatten bei Untersuchungen an gesunden Probanden einen fortschreitenden Abfall der Insulinantwort gefunden, wenn die relativ niedrige Dosis von 15 klin.Einh. absolut im Abstand von 30 min. verabreicht wurde. Erst nach einem Intervall von 105 min. blieb die Insulinantwort in voller Höhe erhalten. In den von uns durchgeführten Versuchen wurden die Secretinreize in einem Abstand von 100 min. gegeben. In der einen Hälfte der Versuche wurde mit einer Dosierung von 1,5 klin.Einh./kg Secretin (G I H) begonnen. Hiermit und durch das relativ große Zeitintervall wurde versucht, die möglicherweise fortwirkende Refraktärperiode zu kompensieren. Da es die genannten Gründe jedoch ausschlossen, die Insulinsekretion nach Injektion von Secretin über einen größeren Dosisbereich zu verfolgen, kann zwar die Tatsache einer Dosisabhängigkeit bejaht, nicht jedoch die zugrundeliegende Dosis–Wirkungsbeziehung mathematisch beschrieben werden. Die durch Untersuchungen an 6 Hunden gewonnene Mittelwertskurve nach 1,5 klin.Einh./kg KG zeigt einen Peak, der besonders von der 1. bis zur 5. min. nach Secretininjektion deutlich über dem nach 0,75 klin.Einh./kg KG liegt. Dieser Unterschied ist allerdings nicht signifikant. Auch die integrierte Insulinsekretionsantwort und die gesamte Pankreasvolumensekretion zeigte eine deutliche Dosisabhängigkeit. Diese Unterschiede waren gleichfalls nicht signifikant.
Der aus Perfusionsexperimenten abgeleitete uniphasische Insulinsekretionsmodus nach Substanzen, welche auf den Adenyl–Cyclase–Komplex einwirken, zeigt eine Insulinfreisetzung, die bereits 5 min. nach Beginn der Perfusion mit der beta–cytotropen Substanz abgeschlossen ist (Curry, 1970). Bei unseren Untersuchungen wurden in der V. femoralis nach Injektion von 0,75 klin.Einh./kg KG Secretin von der 3. bis zur 5. min., nach 1,5 klin.Einh./kg KG von der 1. bis zur 5. min. signifikante Erhöhungen des Seruminsulinspiegels gemessen. Das Ausgangsniveau der Insulinkonzentrationen ist erst nach 9 bzw. 13 min. wieder erreicht. Dieses unterschiedliche Verhalten der Insulinspiegel bei Perfusionsexperimenten und bei Blutentnahme aus der V.femoralis dürfte durch die Kreislaufzeit sowie durch Rezirkulations– und Verdünnungsphänomene bedingt sein, die sowohl das injizierte Secretin als auch das sezernierte Insulin betreffen. Auch die reversible Bindung der Hormone an die Gewebe sowie die allmähliche Elimination von Insulin aus dem Serum ist bei in vivo Versuchen zu berücksichtigen. Ein Vergleich der Insulinkonzentrationen in der V.femoralis und in der V.portae zeigt in der V.portae Basalwerte zwischen 40 und 60 µE/ml, während sie in der V.femoralis zwischen 10 und 15 µE/ml liegen. Der in der V. portae nachgewiesene Insulinpeak erreicht wesentlich höhere Werte als in der V.femoralis. Während in der V.portae bereits nach 5 min. das Ausgangsniveau wieder erreicht ist, ist in der V.femoralis ein langsamerer Abfall zu beobachten, der erst nach 13 bis 15 min. abgeschlossen ist. Sowohl die basalen Insulinkonzentrationen als auch die Insulinwerte während des sehr abrupten Peaks in der V.portae sind in der V.portae signifikant höher als in der V.femoralis.
Diese Befunde weisen darauf hin, daß die Kinetik des Seruminsulins in der V.femoralis nicht im Widerspruch zu der aus Perfusionsversuchen abgeleiteten uniphasischen Insulinsekretion steht, sondern durch die dazwischengeschaltete Zirkulation durch den gesamten Kreislauf bedingt ist.

II. Am Hund durchgeführte Untersuchungen über die insulinfreisetzende Wirkung von synthetischem Secretin (Wünsch).

Die Untersuchungen, die sich mit der insulinfreisetzenden Wirkung von synthetischem Secretin (Wünsch) beschäftigen ergaben, daß dem synthetischen Secretin (Wünsch) neben der Wirkung auf das exokrine Pankreas (Lehnert et al., 1973) auch eine Wirkung auf die beta–Zelle zukommt. Die durch synthetisches Secretin (Wünsch) stimulierte Insulinsekretion stimmt sowohl in der V.femoralis als auch in der V.portae mit der Kinetik überein, die nach natürlichem, hochgereinigtem Secretin (GIH) beobachtet wurde. Lehnert et al. (1973) beobachteten in Hinblick auf den Parameter der Volumen– und Bicarbonatsekretion eine bezogen auf die Gewichtsbasis nahezu 100%ige Übereinstimmung der Wirksamkeit von natürlichem und synthetischem Secretin. Die hier beschriebenen Untersuchungen zur insulinfreisetzenden Wirkung von synthetischem Secretin erlauben noch keine quantitativen Aussagen.
Bei einem Hund wurden in der V.femoralis die Insulin– und Glucosewerte nach Injektion äquivalenter Dosen von natürlichem und synthetischem Secretin verglichen. Sowohl bei 0,1875 µg/kg KG als auch bei 0,375 µg/kg KG Secretin (Wünsch) war das synthetische Peptid den äquimolaren Mengen des natürlichen Hormons deutlich überlegen. Bei 4 weiteren Hunden wurden die Insulinkonzentrationen im Serum der V.portae verfolgt. Bei die-

sem Kollektiv war das synthetische Secretin dem natürlichen unterlegen. Die Unterschiede waren jedoch nicht signifikant.

Da das von uns untersuchte Kollektiv relativ klein war und zudem die Schwankungen innerhalb des Kollektivs erheblich waren, darf der quantitative Aspekt dieser Ergebnisse nicht überbewertet werden. Auch sind Wägefehler insbesondere bei der Abfüllung des kommerziell erhältlichen, natürlichen Secretins nicht auszuschließen. Da der Insulinpeak bei der Blutentnahme aus der V.portae sehr schmal ausfällt, unterliegt es einer gewissen Zufallswahrscheinlichkeit, ob der "Insulinbolus" voll in die Messung eingeht.

III. Untersuchungen zur Frage der insulinfreisetzenden Wirkung von intraduodenal applizierter Galle bei menschlichen Probanden.

Wie in der literarischen Einführung ausführlicher diskutiert wurde, kommt der Anwesenheit von Galle im Duodenum eine erhebliche Bedeutung für die Stimulation des exokrinen Pankreas zu. Insbesondere für die Sekretion von Trypsin und Lipase ist die Applikation von Galle ins Duodenum hoch wirksam. Der physiologische Mechanismus, der dieser Wirkung der Galle zugrundeliegt, ist noch nicht bekannt. Jedoch dürfte es sich um einen indirekten Reaktionsweg handeln. Die Auslösung lokaler nervaler Reflexe oder/und die Freisetzung von gastrointestinalen Hormonen werden hierfür diskutiert (Forell et al., 1971).

Die von uns durchgeführten Untersuchungen sollten klären, ob der Galle neben ihrer anregenden Wirkung auf die exokrine Pankreasfunktion auch ein Einfluß auf das endokrine Pankreas zukommt. Dazu wurde bei 24 pankreasgesunden, freiwilligen Versuchspersonen die Wirkung von intraduodenal applizierter Rindergalle (6 g) und von 1 klin. Einh./kg KG Secretin und 1 IDU/kg KG Cholecystokinin untersucht.

Bei einem Kollektiv von 10 Probanden hatte der SC–(Secretin–Cholecystokinin)--Reiz zu einer signifikanten Erhöhung der Seruminsulinkonzentration 3,5,7 und 10 min. (jeweils $p<0,01$) nach Beginn der SC–Injektion geführt. Der höchste Wert war nach 5 min. erreicht. Im Gegensatz dazu waren die Insulinkonzentrationen nach Instillation von Rindergallelösung (CB= cattle bile) zu keinem Zeitpunkt des Beobachtungszeitraumes erhöht. Durch zweimal Injektion von SC im Abstand von 60 min. wurde sowohl hinsichtlich der exokrinen als auch der endokrinen Pankreasfunktion ein reproduzierbarer Reizerfolg erzielt. Das Fehlen einer Insulinsekretion nach Rindergalle kann also nicht darauf beruhen, daß dieser Reiz während der Refraktärperiode gesetzt wurde, die auf die Injektion von SC folgt. Sowohl die Insulinkonzentrationen als auch die Volumen–, Bicarbonat - und Enzymwerte lassen signifikante Unterschiede vermissen. Es hat gleichfalls keinen Einfluß auf die Insulinkonzentrationen nach intraduodenaler Rindergalleapplikation, ob der Gallereiz dem SC–Reiz vorangeht oder im Abstand von 60 min. auf den SC–Reiz folgt. Die durch die intraduodenale Applikation von Rindergalle erzielten Werte für die Enzym–, Bicarbonat– und Volumensekretion lagen erheblich unter denen nach Secretin–Cholecystokinin.

Das Fehlen einer Insulinfreisetzung durch intraduodenale Applikation von Rindergalle kann mehrere Ursachen haben:

1. Die Galle regt die exokrine Pankreasfunktion über einen nervalen Mechanismus an, der die Seruminsulinkonzentration unbeeinflußt läßt.
2. Die durch intraduodenale Galleapplikation verursachte Freisetzung von gastrointestinalen Hormonen ist zwar überschwellig in Bezug auf das exokrine Pankreas, jedoch insgesamt zu gering, um im peripheren Blut zu einer meßbaren Erhöhung des Insulinspiegels zu führen.
3. Intraduodenale Galleapplikation setzt gastrointestinale Hormone so protrahiert frei, daß die dadurch hervorgerufene Insulinsekretion im Blut nicht nachweisbar ist. Dabei ist zu diskutieren, inwieweit Secretin und Cholecystokinin in physiologischer Konzentration zu einer Insulinfreisetzung führt. Bei den in der Literatur beschriebenen wie auch bei unseren eigenen Versuchen wurden möglicherweise pharmakologische Dosierungen verwandt. In diesem Zusammenhang stellt sich die Frage, ob die neuerdings stark in den Vordergrund gerückten Hormone GIP und VIP durch Galle freigesetzt werden.

Eine endgültige Klarung dieses Fragenkomplexes wird wohl erst möglich sein, wenn durch empfindliche und spezifische Radioimmunoassays die Bestimmung der Serumkonzentrationen der einzelnen gastrointestinalen Hormone während der intraduodenalen Applikation von Galle möglich sein wird.

E. Zusammenfassung.

1. Die Entwicklung und der gegenwärtige Stand unserer Kentnisse über die Wirkung intestinaler Faktoren auf die Insulinfreisetzung wurden in einer literarischen Einführung ausführlich dargestellt. Es wurde darauf hingewiesen, daß vom Antrum bis zum Ileum eine Reihe von beta–cytotropen intestinalen Hormonen freigesetzt werden kann, welche bei oraler Nahrungsaufnahme zu einer frühzeitigen Insulinbereitstellung führen. Dieser Sachverhalt veranlaßte Unger (1968 a) von einer "gastro–enteroinsular axis" zu sprechen, welche von Wichtigkeit für die Stoffwechselhomoostase sei. Die physiologische Bedeutung und die Wertigkeit der einzelnen Komponenten dieses Systems liegt noch weitgehend im Dunklen. Neben den bekannten gastrointestinalen Hormonen Secretin, Cholecystokinin, Gastrin und Enteroglucagon kommt möglicherweise den noch weitgehend unerforschten Hormonen "vasoactive intestinal peptide" (VIP) und "gastric inhibitory peptide" (GIP) eine größere Bedeutung zu.

2. Bei 19 Bastardhunden wurde die Wirkung von Secretin auf die exokrine und endokrine Pankreasfunktion untersucht. Es zeigte sich, daß die Insulinantwort auf die Injektion von natürlichem Secretin dosisabhängig ist und einem uniphasischen Sekretionsmodus gehorcht. Im Blut der V.femoralis erreicht der Insulinspiegel nach 1 bis 3 min. sein Maximum und ist nach Injektion von 0,75 klin.Einh./kg KG nach 9 min., nach Injektion von 1,5 klin. Einh./kg KG nach 13 min. wieder auf sein Ausgangsniveau zurückgekehrt. Demgegenüber dauert die Pankreasvolumensekretion 31 bzw. 51 min. an. Bei synchroner Bestimmung der Insulinspiegel in der V.portae und in der V. femoralis finden sich signifikant höhere Insulinkonzentrationen sowohl basal als auch bei Stimulation mit Secretin. Bei Messung in der Pfortader ist der Peak nach 5 min., bei Blutentnahme aus der V.femoralis nach 11 min. beendet.

3. Auch für das von Wünsch (1973 a, b) synthetisierte Secretin konnte eine deutliche insulinfreisetzende Wirkung nachgewiesen werden.

4. Bei 24 pankreasgesunden und nichtdiabetischen menschlichen Probanden wurde die Wirkung von intraduodenal applizierter Rindergalle auf die Insulinsekretion untersucht. Die Rindergalle hatte einen deutlichen Einfluß auf die Pankreasvolumen– und –enzymsekretion, während die Insulinspiegel im Serum nicht verändert wurden. Im Gegensatz dazu konnte durch langsame Injektion von Secretin und Cholecystokinin sowohl die exokrine als auch die endokrine Pankreasfunktion angeregt werden.

F. Literaturverzeichnis

Adamczyk, W. Die Pankreassekretion des Menschen nach intraduodenaler und intrajejunaler Verabreichung von Rindergalle. Dissertation, München, 1973.

Accary, J.-P., Pointner, H., Dubrasquet, M., Bonfils, S.: Gastrin immunoreactivity of gastrosecretagogues extracted from hog pancreas. Internat. Endocrinology Congress, Washington D.C., 1972.

Ågren, G., Lagerlöf, H.O.: The pancreatic secretion in man after intravenous administration of secretin. Act.Med. Scand., 90,1 (1936).

Assan, R., Slusher, N., Guy–Grand, B., Girard, J.: Structure/function and structure/immunoreactivity relationship of the glucagon molecule and related synthetic peptides. Internat. Endocrinology Congress, Washington D.C., 1972.

Balsano, F., Pittuco, G., Mussa, A., Di Noto, V.: New interpretation of oral glucose tolerance. Lancet II, 865 (1964).

Bank, S.: Pancreatic endocrine–exocrine relationship in health and disease. Scand. J. Gastroent. 7, 503 (1972).

La Barre, J., Ledrut, J.: A propos de l'action hyperglycemiante des extraits duodenaux. Comtes Rendus 115, 750 (1934).

La Barre, J., Still,.E.U.: Studies on physiology of secretin. III. Further studies on the effects of secretin on the blood sugar. Amer. J. Physiol. 91, 649 (1930).

Bataille, D., Freychet, P., Kitalgi, P., Rosselin, G.: Gut–glucagon: Common receptor sites with pancreatic glucagon in membranes of target cells. VIII. Congress of the International Diabetes Federation, Brüssel 1973.

Bayliss, W.M., Starling, E.H.: Mechanism of pancreatic secretion. J. Physiol. 28, 325 (1902).

Best, Ch.H., Taylor, N.B.: The physiological Basis of medical Practice. Williams and Wilkins, Baltimore, 1966.

Bloom, S.R., Byfield, P.G.H.: A specific assay for enteroglucagon. IV. Internat. Congress of Endocrinology, Washington D.C. 1972.

Bodanszky, M., Ondetti, M.A., Levine, S.D., Narayana, V.L., von Saltza, M., Sheehan, J.T., Williams, N.J., Sabo, E. F.: Synthesis of a heptacosapeptideamide with hormonal activity of secretin Chem. Industr. 42, 1757 (1966).

Bodanszky, M., Ondetti, M.A., Levine, S.D., Williams, N.J.: Synthesis of secretin, II. The stepwise approach. J. Amer. chem. Soc. 89 6753 (1967 b).

Bodanszky, M., Williams, N.J.: Synthesis of secretin, I. The protected tetradecapeptide corresponding the sequence 14 – 27. Amer. chem. Soc. 89, 685 (1967 a).

Boden, G., Chey, W.Y., Dinoso, V.P.: A sensitive and specific radioimmunoassay (RIA) for secretin. IV. Internat. Congress of Endocrinology, Washington D.C., 1972.

Boehm, M., Oliai, A., Chey, W.Y.: The production of specific anti–secretin sera and its use in the radioimmunoassay of secretin. Gastroenterology 64, 703 (1973).

Bottermann, P.: Biologische und radioimmunologische Bestimmung des Seruminsulins. Methodik und klinische Anwendbarkeit. Habilitationsschrift, München, 1970.

Bottermann, P., Ermler, R., Henner, J.: A semiautomatic method for immunoassay of insulin and human growth hormone. Horm. Metab. Res. 1, 55 (1971).

Bottermann, P., Schwarz, K., Forell, M.M., Stahlheber, H., Souvatzoglou, A.: Stimulierung der Insulinsekretion durch Secretin beim Menschen. Klin. Wschr. 45, 52 (1967 a).

Bottermann, P., Souvatzoglou, A., Schwarz, K.: Stimulierung der beta–cytotropen Wirkung von Tolbutamid durch Secretin beim Menschen. Klin. Wschr. 45, 549 (1967 b).

Boyns, D.R., Jarrett, R.J., Keen, H.: Intestinal hormones and plasma insulin. Lancet I, 409 (1966).

Boyns, D.R., Jarrett, R.J., Keen, H.: Intestinal hormones and plasma insulin: An insulinotropic action of secretin. Brit.med. J. 2, 676 (1967).

Bromer, W.W., Sinn, L.G., Straub, A., Behrens, O.K.: Aminoacid sequence of glucagon. J.Amer. Chem. Soc. 78, 3858 (1956).

Brown, J.C , Pederson, R.A.: A multiparamter study on the action of preparations containing cholecystokinin–pancreozymin. Scand. J. Gastroent. 5, 527 (1970).

Buchanan, K.D., Vance, J.E., Aoki, T., Williams, R.H.: Rise in serum immunoreactive glucagon after intrajejunal glucose in pancreatectomized dogs. P.S.E.B.M. 126, 813 (1967).

Buchanan, K.D., Vance. J.E., Morgan, A.: Effect of pancreozymin on insulin and glucagon levels in blood and bile. Amer. J. Physiol. 215, 1293 (1968 a).

Buchanan, K.D., Vance, J.E., Morgang, A., Williams, R.H.: Insulin and glucagon in blood, bile and pancreatic juice following pancreozymin administration. Clin. Res. 16, 128 (1968 b).

Buchanan, K.D., Vance, J.E., Williams, R.H.: Insulin and glucagon release from isolated islets of Langerhans. (Effect of enteric factors). Diabetes 18, 381 (1969).

Budillion, G., Mazzacca, G., Squame, G.: Failure of endogenous gastrin release to affect serum insulin. Digestion 8, 201 (1973).

Bussolati, G., Capella, C., Solcia, E., Vassallo, G.: Ultrastructural and immunofluorescent investigations on the secretin cell in the dog intestinal mucosa. Histochemie 26, 218 (1971).

Case, R.M.: Cellular mechanism controlling pancreatic exocrine secretion. Acta Hepato- Gastroenterol. 20, 435 (1973).

Chisholm, D.L., Lazarus, L., Young, J.D.: Secretin and insulin release in acromegaly. J. Clin. Endorinol. Metab. 35, 108 (1972).

Chisholm, D.J., Lazarus, L., Young, J.D., Kraegen, E.W.: Abnormalities of serum secretin in diabetes mellitus. Diabetes 19, Suppl. 1, 365 (1970).

Chisholm, D.J., Young, J.D., Lazarus, L : The gastrointestinal stimulus to insulin release: I. Secretin. J. Clin. Invest. 48, 1453 (1969).

Colwell, A.R., Zuckerman, L., Berger, M.S. and S.: Pancreatic insulin secretion following intrapancreatic infusion of amino acids. Diabetes 19, 217 (1970).

Creutzfeldt, W., Feurle, G., Ketterer, H.: Effect of gastrointestinal hormones on insulin and glucagon secretion New.Engl. J. Med. 282, 1139 (1970).

Crockford, P.M., Porte, D., Wood, F.C., Williams, R.H.: Effect of glucagon on serum insulin, plasma glucose and FFA in man. Metabolism 15, 114 (1966).

Curry, D.L.: Factors affecting insulin secretion in vitro. Amer. J. Clin. Nutr. 23, 305 (1970).

Daniel, P.M., Henderson, J.R.: The effect of vagal stimulation on plasma insulin and glucose levels in the baboon. J. Physiol (London) 192, 317 (1967).

Creutzfeldt, W.: Diskussionsbemerkung. 28. Tagung der deutschen Gesellschaft für Verdauungs– und Stoffwechselkrankheiten, Erlangen.

Deckert, T.: Stimulation of insulin secretion by glucagon and secretin. Acta Endocrinol. 57, 578 (1968 a).

Deckert, T.: Insulin secretion following administration of secretin in patients with diabetes mellitus. Acta Endocrinol. 59, 150 (1968 b).

Deckert, T.: Insulin secretion after secretin in patients with diabetes mellitus. Diabetologia 4, 310 (1968 c).

Devrim, S., Recant, L.: Effect of glucagon on insulin release in vitro. Lancet II, 1227 (1966).

Dragstedt, L.R., Woodbury, H.A.: The relation of bile to the secretion of pancreatic juice. Am. J. Physiol. 107, 584 (1934).

Dreiling, D.A.: The technique of the secretin test: Normal ranges. J. Mount Sinai Hosp. 11, 6 (1955).

Dupré, J.: An intestinal hormone affecting glucose disposal in man. Lancet II, 672 (1964 a).

Dupré, J.: Stimulation of release of insulin by an intestinal mucosal extract. Can. Med. Assoc. J. 94, 663 (1966 a).

Dupré, J., Beck, J.C.: Stimulation of release of insulin by an extract of intestinal mucosa. Diabetes 15, 555 (1966b).

Dupré, J., Curtis, J.D., Unger, R.H., Waddell, R.W., Beck, J.C.: Effect of secretin, pancreozymin, or gastrin on the response of the endocrine pancreas to administration of glucose or arginine in man. J. Clin. Invest. 48, 745 (1969).

Dupré, J., Rojas, L., White, J.J., Unger, R.H., Beck, J.C.: Effects of secretin on insulin and glucagon in portal and peripheral blood in man. Lancet II, 26 (1966 c).

Dupré, J., Waddell, R.W., Curtis, J.D., Beck, J.C.: Glucose and pancreatic secretion. Lancet II, 611 (1967).

Dyck, W.P.: Influence of intrajejunal glucose on pancreatic exocrine function in man. Gastroenterology 60, 864 (1971).

Dyck, W.P., Rudick, J., Hoexter, B., Janowitz, H.D.: Influence of glucagon on pancreatic exocrine secretion. Gastroenterology 56, 531 (1969).

Efendie, S., Cerasi, E., Luft, R.: Potentiating action of arginine and gut factors on glucose–induced insulin release in prediabetes and diabetes. VIII. Congress of the Internat. Diabetes Fed., Brüssel 1973.

Elrick, H., Stimmler, L., Hlad, C.J., Arai, Y.: Plasma insulin response to oral and intravenous glucose administration. J. Clin. Endocrinol. Metab. 24, 1076 (1964).

Floyd, J.C., Fayans, S.S., Conn, J.W., Knopf, R.F., Rull, J.: Stimulation of insulin secretion by amino acids. J. Clin. Invest. 45, 1487 (1966).

Forell, M.M., Otte, M., Kohl, H.J., Lehnert, P., Stahlheber, H.: The influence of bile and pure bile salts on pancreatic secretion in man. Scand. J. Gastroent. 6, 261 (1971).

Forell, M.M., Stahlheber, H.: Gallefluß und Pankreassekretion. Klin. Wschr. 44, 1184 (1965).

Forell, M.M., Stahlheber, H., Scholz, F.: Galle als Reiz der Enzymsekretion des Pankreas. Dtsch. med. Wschr. 90, 1128 (1965).

Forell, M.M., Stahlheber, H.: Gallewege und exokrines Pankreas. in: Klinische Pathophysiologie, Siegenthaler, W. (hsg), Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1973.

Frerichs, H., Creutzfeldt, W.: Physiologische und pharmakologische Beeinflußung der Insulinkonzentration Med. Klin. 66, 1039 (1971).

Frohman, L.A., Ezdinli, E.Z., Javid, R.: Effect of vagotomy and vagal stimulation on insulin secretion. Diabetes 16, 443 (1967).

Fussganger, R.D., Goberna, R., Jaros, P., Raptis, S., Pfeiffer, E.F.: Effect of secretin and pancreozymin on insulin secretion dynamics in isolated perfused rat pancreas. Diabetologia 6, 45 (1970).

Fussganger, R.D., Straub, K., Goberna, R., Jaros, P., Schröder, K.E., Raptis, S., Pfeiffer, E.F.: Primary secretion of insulin and secondary release of glucagon from the isolated perfused rat pancreas following stimulation with pancreozymin. Horm. Metab. Res. 1, 224 (1969).

Glick, Z., Baile, C.A., Mayer, J.: Insulinotropic and possible insulinlike effects of secretin and cholecystokinin–pancreozymin. Endocrinology 86, 927 (1970).

Go, V.L.W., Hofmann, A.F., Summerskill, W.H.J.: Pancreozymin bioassay in man based on pancreatic enzyme secretion: Potency of specific amino acids and other digestive products. J. Clin. Invest. 49, 1558 (1970).

Goberna, R., Raptis, S., Fussgänger, R.D., Pfeiffer, E.F.: Effect of secretin and pancreozymin on insulin in exocrine pancreatic insufficiency in the rat. Diabetologia 6, 46 (1970).

Goberna, R., Fussganger, R.D., Raptis, S., Telib, M., Pfeiffer, E.F.: The role of the exocrine pancreas in the stimulation of insulin secretion by intestinal hormones: II. Insulin responses to secretin and pancreozymin in experimentelly–induced pancreatic exocrine insufficiency. Diabetologia 7, 68 (1971).

Goetz, F., Money, J.W., Greenberg, B.Z.: An extrapancreatic mechanism for insulin release, J. Lab. Clin. Med. 62, 877 (1963).

Greider, M.H., Mc Guigan, J.E.: Cellular localisation of gastrin in the human pancreas. Diabetes 20, 389 (1971).

Grodsky, G.M., Curry, D., Landahl, H., Bennet, L.L.: Further studies on the dynamic aspects of insulin release in vitro with evidence for a two compartmental storage system. Acta diabet. lat. 6, Suppl. 1, 554 (1969).

Hales, P.J., Randle, C.N.: Immunoassay of insulin with antibody precipitate. Biochem. J. 88, 137 (1963).

Hansky, J., Soveny, C., Korman M.G.: Effect of secretin on serum gastrin as measured by immunoassay. Gastroenterology 61, 62 (1971).

Hanson, J., Ohneda, A., Eisentraut, A., Unger, R.H.: Characterisation of gut–"glucagon". Clin. Res. 15, 43 (1967).

Haverback, B.J., Dyce, B., Bundy, H., Edmondson, H.A.: Trypsin, trypsinogen and trypsin inhibitor in human pancreatic juice. Am. J. Med. 29, 424 (1960).

Heding, L.G.: Glucagon antibodies for the immunoassay of pancreatic and gut glucagon. Diabetologia 4, 392 (1968).

Heimburg, R.L.v., Hallenbeck, G.A.: Inhibition of gastric secretion in dogs by glucagon given intraportally. Gastroenterology 47, 531 (1964).

Hindberg, J., Enk, B., Persson, J.: Insulin stimulation by secretin in diabetics. Effects of repeated and varied doses. Horm. Metab. Res. 2, 131 (1970).

Hinz, M., Katsilambros, N., Schweitzer, B., Raptis, S., Pfeiffer, E.F. The role of the exocrine pancreas in the stimulation of insulin secretion by intestinal hormones. I. The effect of pancreozymin, secretin, gastrin–pentapeptide and of glucagon upon insulin secretion of isolated islets of rat pancreas. Diabetologia 7, 1 (1971).

Mc Intyre, N., Holdsworth, C.D., Turner, D.S.: Intestinal factors in the controle of insulin secretion. J. Clin. Endocrinol. Metab. 25, 1317 (1965).

Jarrett, R.J., Boyns, D.R., Cohen, N., Keen, H.: Intestinal hormones and plasma insulin: The effect of secretin, pancreozymin and glucagon in man. Diabetes 16, 527 (1967 a).

Jarrett, R.J., Cohen, N.M.: Intestinal hormones and plasma insulin. Some observations on glucagon, secretin and gastrin. Lancet II, 861 (1967 b).

Jarrett, R.J., Cohen, N.M.: Pancreozymin and serum–insulin–levels. Lancet I, 637 (1968).

Jones, R.S., Geist, R.E., Hall, H.D.: The choleretic effects of glucagon and secretin in the dog. Gastroenterology 60, 64 (1971).

Jorpes, J.E., Mutt, V.: The gastric inhibitory polypeptide (GIP) of J.C. Brown and coworkers. in: Secretin, Cholecystokinin and Gastrin, Jorpes, J.E., Mutt, V., (ed), Handbuch der experimentellen Pharmakologie, XXXIV, Springer, Berlin, Heidelberg,New York, 1973.

Kaess, H., Schlierf, G.: Veränderungen des Blutzuckers und der Plasmainsulinkonzentration nach Stimulierung der endogenen Secretinfreisetzung. Diabetologia 5, 228 (1968 a).

Kaess, H., Brech, W., Schlierf, G.: Der Einfluß von Glucagon auf die exokrine und endokrine Pankreasfunktion. Klin. Wschr. 46, 1314 (1968 b).

Kaess, H., Schlierf, G., Mikulicz–Radecki, J.G.v.: Effect of intrajejunal instillation of hydrochloric acid on plasma insulin levels of patients with porto–caval shunt. Metabolism 19, 214 (1970).

Kaneto, A., Tasaka, Y., Kosaka, K., Nakao, K.: Stimulation of insulin secretion by the C–terminal tetrapeptide-amide of gastrin. Endocrinology 84, 1098 (1969).

Kaneto, A., Mizuno, Y., Tasaka, Y., Kosaka, K.: Stimulation of glucagon secretion by tetragastrin. Endocrinology 86, 1175 (1970).

Kaneto, A., Koaka, K., Nakao, K.: Effects of stimulation of the vagus nerve on insulin secretion. Endocrinology 80, 530 (1967).

Ketterer, H., Eisentraut, A., Unger, R.H.: Effects upon insulin secretion of physiological doses of glucagon administered via the portal vein. Diabetes 16, 283 (1967).

Ketterer, H., Ohneda, A., Dupré, J., Lisentraut, A., Unger, R.H.: Effects of enteric hormones on insulin and glucagon secretion J. Lab. Clin. Med. 68, 888 (1966).

Kikuchi, M., Kuzuya, T., Takehiko, J.: Plasma insulin response to intravenous administration of tetragastrin in man. Metabolism 20, 433 (1971).

Kohl, H.J.: Die Wirkung von Gallensauren auf die exokrine Pankreassekretion beim Menschen. Dissertation, München 1971.

Konturek, S.J., Tasler, J., Obtulowicz, W.: Effect of glucagon on food–induced gastrointestinal secretions. Digestion 8, 220 (1973).

Kraegen, E.W., Chisholm, D.J., Young, J.D., Lazarus, L.. The gastrointestinal stimulus to insulin release. II. A dual action of secretin. J. Clin. Invest. 49, 524 (1970).

Lagerlöf, H.: Pancreatic function and pancreatic disease studied by means of secretin. Act. Med. Scand. Suppl. 128, 1 (1942).

Lagerlöf, H., Ek, S.Y., Nyberg, A.: The duodenal secretion in man is a funktion of secretin dose and secretin inactivation. Gastroenterology 43, 174 (1962).

Landgraf, R., Landgraf–Leurs, M.M.C., Hörl, R.: L–leucine and L–phenylalanine induced insulin release and the influence of D–glucose. Kinetic studies with the perfused rat pancreas. Diabetologia, 1974 (submitted).

Lawrence, A.M.: Radioimmunoassayable glucagon levels in man: effects of starvation, hypoglycemia and glucose administration. Proc. Nat. Acad. Sci. 55, 317 (1966).

Lazarus, N.R., Voyles, N.R., Devrim, S., Tanese, T., Recant, L.: Exra–gastrointestinal effects of secretin, gastrin and pancreozymin. Lancet I, 248 (1968).

Lehnert, P.: Studien zur Physiologie des exokrinen Pankreas. Dissertation, München 1970.

Lehnert, P., Stahlheber, H., Forell, M.M., Dost, F.H., Werle, E., Fritz, H., Hutzel, M.: Bestimmung der Halbwertszeit von Secretin. Klin. Wschr. 47, 1200 (1969).

Lehnert, P., Stahlheber, H., Forell, M.M., Fritz, H., Werle, E.: Kinetics of exocrine pancreatic secretion. Digestion 6, 9 (1972).

Lehnert, P., Stahlheber, H., Roder, O., Zoelch, M., Forell, M.M., Wünsch, E., Jaeger, E., Martens, H.L.: Bestimmung der biologischen Aktivität von synthetischem Secretin. Klin. Wschr. 51, 44 (1973).

Lerner, R.L., Porte, D.: Secretin: A non–sustained stimulator of insulin release. Clin. Res. 18, 123 (1970 a).

Lerner, R.L., Porte, D.: Uniphasic insulin responses to secretin stimulation in man. J. Clin. Invest. 49, 2276 (1970 b).

Lernmark, A., Hellman, B., Coore, H.G.: Effects of gastrin on insulin release in vitro. J. Endocrin. 43, 371 (1969).

Lin. T.M., Spray, G.F.: Effect of glucagon on gastric HCl secretion. Gastroenterology 54, 1254 (1968).

Lin, T.M., Warrick, M.W.: Effect of glucagon on pentagastrin–induced gastric acid secretion and mucosal blood flow in dog. Gastroenterology 61, 328 (1971).

Lueth, H.C., Ivy, A.C., Kloster, G.: Further observations on the action of "cholecystokinin". Amer. J. Physiol. 91, 329 (1930).

Lund, B., Schmidt, A., Deckert, T.: The significance of portal glucose concentration in gastrointestinal mediated insulin response. VIII. Congress of the Internat. Diabetes Fed., Brüssel 1973.

Mahler, R.J., Weisberg, H.: Insulinotropic action of secretin. Brit. Med. J. 4, 234 (1967).

Mahler, R.J., Weisberg, H.: Failure of endogenous stimulation of secretin and pancreozymin release to influence serum–insulin. Lancet I, 448 (1968).

Makman, M.H., Sutherland, E.W.: Use of liver adenylcyclase for assay of glucagon in human gastro–intestinal tract and pancreas. Endocrinology 75, 127 (1964).

Marco, J., Faloona, G.R., Unger, R.H.: Effect of endogenous intestinal glucagon–like immunoreactivity (GLI) on insulin secretion and glucose concentration in dogs. J. Clin. Endocrinol. Metab. 33, 318 (1971).

Mayhew, D.A., Wright, P.H., Ashmore, J.: Regulation of insulin secretion. Pharmacological Rev. 21, 182 (1969).

Meade, R.C., Kneubuhler, H.A., Schulte, W.J., Barboriak, J.J.: Stimulation of insulin secretion by pancreozymin. Diabetes 16, 141 (1967).

Mellenby, J.: The secretion of pancreatic juice. J. Physiol. 61, 419 (1926).

Moody, A. J., Agerbak, G.S., Sundby, F.: The isolation of incretin. VIII Congress of the Internat. Diabetes Fed., Brüssel 1973.

Moore, B., Edie, E.S., Abram, J.H.: On the treatement of diabetes mellitus by acid extract of duodenal mucous membrane. Biochem. J. 1, 28 (1906).

Mutt, V., Jorpes, J.E.: Secretin: Isolation and determination of structure. Abs. 26 – 1 Proc. of the IV. Internat. Symposium on the Chemistry of Natural Products, Stockholm 1966.

Mutt, V., Jorpes, J.E., Magnusson, S.: Structure of porcine secretin: The amino acid sequence. Europ. J. Biochem. 15, 513 (1970).

Ondetti, M.A., Narayanan, V.L., Saltza, M.v., Sheehan, J.T., Sabo, E.F., Bodanszky, M.: The synthesis of secretin, III. The fragment condensation approach. Amer. Chem. Soc. 90, 4711 (1968).

Otte, M., Stahlheber, H., Zölch, M., Forell, M.M.: Pankreassecretion des Menschen nach Stimulation mit Cholecystokinin/Pankreozymin, Secretin und Galle. Methodik und Normalwerte. Klin. Wschr. 51, 915 (1973).

Perley, M.J., Kipnis, D.M.: Plasma insulin responses to oral and intravenous glucose: Studies in normal and diabetic subjects. J. Clin. Invest. 46, 1954 (1967).

Pfeiffer, E.F., Telib, M., Ammon, J., Melani, F., Ditschuneit, H.: Direkte Stimulierung der Insulinsecretion in vitro durch Secretin. Dtsch. med. Wschr. 90, 1663 (1965).

Pfeiffer, E.F., Raptis, S.: Intestinale Hormone und Insulinsekretion. Klin. Wschr. 46, 337 (1968).

Pfeiffer, E.F., Raptis, S., Fussgänger, R.: Gastrointestinal hormones and islet function. in: Secretin, Cholecystokinin–Pancreozymin and Gastrin. ed. Jorpes, J.E. und Mutt, V. Handb. Exp. Pharm. XXXIV, 1973, S. 259.

Polak, J.M., Bloom, S., Coulling, J., Pearse, A.G.E.: Immunofluorescent localisation of enteroglucagon cells in the gastrointestinal tract of the dog. Gut 12, 311 (1971 a).

Polak, J.M., Bloom, S., Coulling, J., Pearse, A.G.E.: Immunofluorescent localisation of secretin in the canine duodenum. Gut 12, 605 (1971 b).

Rabinowitz, D., Merimee, T.J., Maffezoli, R.: Patterns of hormonal release after glucose, protein and glucose plus protein. Lancet II, 454 (1966).

Raptis, S., Rau, R.M., Hartmann, W., Clodi, P.H., Pfeiffer, E.F.: Effect of secretin and pancreozymin on insulin secretion in patients with exocrine pancreatic insufficiency. Diabetologia 6, 61 (1970).

Raptis, S., Schröder, K.E., Faulhaber, J.D., Pfeiffer, E.F.: Stimulierung der Insulinsekretion durch Secretin bei Diabetikern. Detsch. med. Wschr. 93, 2420 (1968).

Rehfeld, J.F.: Effect of gastrin and its C–terminal tetrapeptide on insulin secretion in man. Acta endocrinol. 66, 169 (1971).

Rehfeld, J.F.: Gastrointestinal hormones and insulin secretion. Scand. J. Gastroenterol. 7, 289 (1972 a).

Rehfeld, J.F., Stadil, F.: Effect of endogenous and exogenous gastrin on the secretion of insulin in man. Isreal. J. med. Sci. 8, 76 (1972 b).

Rehfeld, J.F., Iversen, J.: Secretion of immunoreactive gastrin from the isolated, perfused canine pancreas. VIII. Congress of the Internat. Diabetes Fed., Brüssel 1973.

Rentschler, H.E., Weicker, H., Baeyer, H.v.: Die obere Normgrenze der Glucosekonzentration im Urin Gesunder. Dtsch. med. Wschr. 90, 2349 (1965).

Richterich, R.: Klinische Chemie, Theorie und Praxis. 2. Aufl. Basel–New York: Karger 1968.

Samols, E., Marri, G., Marks, V.: Promotion of insulin secretion by glucagon. Lancet II, 415 (1965).

Samols, E., Tyler, J., Megyesi, C., Marks, V.: Immunochemical glucagon in human pancreas, gut and plasma. Lancet II, 727 (1966).

Samols, E., Tyler, J., Marri, G.: Stimulation of glucagon secretion by oral glucose. Lancet II, 1257 (1965 b).

Schmidt, F.H.: Enzymatische Methoden zur Bestimmung von Blut– und Harnzucker unter Berücksichtigung von Vergleichsuntersuchungen mit klassischen Methoden. Internist 4, 554 (1963).

Schmidt, F.H.: Die enzymatische Bestimmung von Glucose und Fructose nebeneinander. Klin. Wschr. 39, 1244 (1961).

Schön, H., Rässler, B., Hennig, H.: Über die Untersuchung der exkretorischen Pankreasfunktion. Klin. Wschr. 39, 217 (1961).

Scribner, B.H., Caillouette, J.C.: Improved method for the bedside determination of bicarbonate in serum. J.A.M.A. 155, 644 (1954).

Stahlheber, H.: Untersuchungen zur Physiologie der exokrinen Pankreasfunktion. Dissertation, München 1965.

Stahlheber, H.: Pancreozymin. Z. Gastroenterologie, 1974 (im Druck).

Sum, P.T., Preshaw, R.M.: Intraduodenal glucose infusion and pancreatic secretion in man. Lancet II, 340 (1967).

Thomas, J.E.: Neural regulation of pancreatic secretion. in: Handbook of Physiology, Section 6, Vol. II, Code, C.F. and Heidel, W. (ed), American Physiological Society, Washington D.C. 1967.

Thomas, J.E., Crider, J.O.: The effect of bile in the intestine on the secretion of the pancreatic juice. Am J. Physiol. 138, 548 (1943).

Tobin, J., Swerdloff, R., Andres, R.: GI–insulin–stimulating factor in man: Plasma insulin response to oral and intravenous glucose at controlled arterial glucose concentration. Clin. Res. 14, 478 (1966).

Turner, D.S.: Intestinal hormones and insulin release: in vitro studies using rabbit pancreas. Horm. Metab. Res. 1, 168 (1969 a).

Turner, D.S.: Gastrointestinal hormones and insulin secretion in vitro. in: Origin, Chemistry, Physiology and Pathophysiology of the Gastrointestinal Hormones. Internationales Symposium Wiesbaden, 1969 (b).

Turner, D.S., Mc Intyre, N.: Stimulation by glucagon of insulin release from rabbit pancreas in vitro. Lancet I, 351 (1966).

Unger, R.H.: New ideas concerning the physiologic role of glucagon. Amer. J. Med. Sci. 255, 273 (1968 a).

Unger, R.H., Eisentraut, A., Sims, K., Mc Call, M.S., Madison, L.L.: Sites of origin of glucagon in dogs and humans. Clin. Res. 9, 53 (1961).

Unger, R.H., Ketterer, H., Dupré, J., Eisentraut, A.: The effects of secretin, pancreozymin and gastrin on insulin and glucagon secretion in anesthetized dogs. J. Clin. Invest. 46, 630 (1967 a).

Unger, R.H.,Ketterer, H., Eisentraut, A.: Distribution of immunoassayable glucagon in gastrointestinal tissues. Metabolism 15, 10 (1966).

Unger, R.H., Ohneda, A., Aquilar–Parada, E.: The role of aminogenic glucagon secretion in blood glucose homeostasis. J.Clin. Invest. 48, 810 (1969).

Unger, R.H., Ohneda, A., Valverde, J., Eisentraut, A.: Mechanismus of response of plasma "glucagons" to ingested nutriments: Evidence for enteric control of islet hormone secretion. J. Clin. Invest. 46, 1125 (1967 b).

Unger, R.H., Ohneda, A., Valverde, J., Eisentraut, A., Exton, J.: Characterization of responses of circulating glucagon -like immunoreactivity to intraduodenal and intravenous administration of glucose. J. Clin. Invest. 47, 48 (1968).

Vagne, M., Armengol, J.R., Desvigne, C., Bizollon, C.A., Le Donne, C.: Effect of secretin on insulin secretion in man. Digestion 5, 284 (1972).

Vagne, M., Stening, G.F., Brooks, F.P., Grossman, M.J.: Synthetic secretin: Comparison with natural secretin for potency and spectrum of physiological actions. Gastroenterology 55, 260 (1968).

Valverde, J., Ohneda, A., Eisentraut, A., Unger, R.H.: Enteric glucagon–like immunoreactivity. Diabetes 16, 517 (1967).

Valverde, J., Rigopoulou, D., Exton, J., Ohneda, A., Eisentraut, A., Unger, R.H.: Demonstration and characterization of a second fraction of glucagon–like immunoreactivity in jejunal extracts. Amer. J. med. Sci. 255, 415 (1968).

Valverde, J., Rigopoulou, D., Eisentraut, A., Unger, R.H.: Molecular seize of pancreatic glucagon and intestinal glucagon–like immunoreactivity in plasma. Diabetes 18, Suppl. 1, 328 (1969).

Wang, C.C., Grossman, M.I.: Physiological determination of release of secretin and pancreozymin from intestine of dogs with transplanted pancreas. Amer. J. Physiol. 164, 527 (1951).

Weber, H.: Mikromethode zur Bestimmung der Pankreaslipase im Serum. Dtsch. med. Wschr. 90, 1170 (1965).

White, J.J., Duprè, J.: Regulation of insulin secretion by the intestinal hormone secretin: Studies in man via transumbilical portal vein catheterization. Surgery 64, 204 (1968).

Williams, R.H.: Textbook of Endocrinology. ed 4. W.B. Saunders Co., Philadelphia 1968.

Wünsch, E., Jaeger, E., Deffner, M., Scharf, R., Lehnert, P.: Zur Synthese des Secretins, IV. Reindarstellung des synthetischen Secretins. Chem. Ber. 105, 2515 (1972 a).

Wünsch, E., Wendelberger, G.: Zur Synthese des Secretins, V. Darstellung der Gesamtsequenz. Chem. Ber. 105, 2508 (1972 b).

Young, J.D., Lazarus, L., Chisholm, D.J.: Radioimmunoassay of secretin in human serum. J. Nucl. Med. 9, 641 (1968 a).

Young, J.D., Lazarus, L., Chisholm, D.J.: Secretin and pancreozymin–cholecystokinin after glucose. Lancet II, 914 (1968 b).

Young, J.D., Lazarus, L., Chisholm, D.J., Atkinson, F.F.V.: Radioimmunoassay of pancreozymin in human serum. J. Nucl. Med. 10, 743 (1969).

Young, J.D., Lazarus, L., Kraegen, E.W., Eastman, C.: Insulin release following oral glucose. Proceedings 3rd. Internat. Congr. of Endocrinology. Internat. Congr. Ser. No. 157, 151 (1968 c).

Young, G.: Hormonal control of pancreatic endocrine and exocrine secretion. Gut 13, 154 (1972).

Zunz, E., La Barre, J.: Contributions a l'etude des variations physiologiques de la secretion interne du pancreas: relations entre les secretions externe et interne du pancreas. Arch. int. Physiol. 31, 20 (1929).

Tab. 1: Dosisabhängigkeit der Insulinantwort auf Secretin (N=6).

I. 0, 75 klin.Einh./kg KG Secretin (GIH)

1. IRI (µE/ml)

Hund Nr.	0	1	3	5	7	9	11	13	15	20	25	30	40	50	(min)
N IV	8	43	52	37	28	11	12	10	7	2	2	2	9	9	(µE/ml)
X IV	18	57	27	20	14	11	8	9	19	12	8	9	17	14	
A VI	9	22	37	25	9	14	10	10	12	10	9	8	7	9	
P VI	14	20	30	23	23	17	16	14	12	4	9	19	13	14	
O VI	17	12	28	22	19	17	18	13	13	13	11	9	10	9	
N VI	16	27	31	21	14	15	14	14	10	14	18	10	14	13	
$\bar{x}$	13,7	30,2	34,2	24,7	18,8	14,2	13,0	11,7	12,3	9,2	7,8	9,5	11,7	11,3	
s	4,2	16,7	9,4	6,3	6,9	2,7	3,7	2,3	4,0	5,0	3,0	5,5	3,7	2,6	
p			$<0,02$	$<0,05$											

Tab. 1

2. Glucosekonzentrationen im Serum.

Hund Nr.	0	1	3	5	7	9	11	13	15	20	25	30	40	50	(min.)
N IV	96	77	78	67	83	67	71	65	83	76	74	79	81	78	(mg%)
X IV	108	105	95	91	95	96	97	92	106	104	100	92	98	90	
A VI	90	83	80	75	77	86	84	80	79	83	80	85	82	90	
PVi	92	95	97	90	90	95	95	92	94	96	96	88	90	94	
O VI	90	90	94	95	92	92	88	89	95	97	97	89	92	92	
N VI	94	97	93	94	94	90	95	96	90	91	91	93	98	90	
$\bar{x}$	95,0	91,2	89,5	85,4	88,5	87,7	88,3	85,7	91,2	91,2	89,7	87,7	90,2	89,0	
s	6,8	10,1	8,3	11,5	7,0	10,8	9,8	11,5	9,6	10,2	4,3	5,2	7,5	5,6	

Tab. 1

II. 1,5 klin.Einh./kg. KG Secretin.

3. IRI (µE/ml)

Hund Nr.	0	1	3	5	7	9	11	13	15	20	25	30	40	50	(min.)
N IV	9	56	44	28	25	14	12	7	4	6	10	3	10	10	(µE/ml)
X IV	17	67	55	33	33	24	13	13	7	10	13	10	18	18	
A VI	23	21	92	72	38	36	24	22	17	12	7	18	20	14	
P VI	14	50	34	33	26	16	22	25	16	16	15	14	10	10	
O VI	22	40	38	26	28	23	23	14	13	20	10	10	17	19	
N VI	19	39	45	35	23	16	16	16	14	17	19	18	11	16	
$\bar{x}$	17,3	45,5	51,3	37,8	28,8	21,5	18,3	16,2	11,8	13,5	12,3	12,2	14,3	14,5	
s	5,2	15,9	21,2	17,1	5,6	8,2	5,3	6,5	5,2	5,1	4,3	5,7	4,5	3,9	
p		$<0,02$	$<0,01$	$<0,025$	$<0,005$										

Tab. 1

4. Glucosekonzentrationen im Serum (mg%).

Hund Nr.	0	1	3	5	7	9	11	13	15	20	25	30	40	50	(min.)
N IV	81	75	89	88	86	84	90	89	94	92	93	74	77	78	(mg%)
X IV	90	97	101	101	107	110	102	104	96	89	87	96	92	106	
A VI	77	78	85	87	82	80	87	79	84	86	82	80	79	84	
P VI	88	87	84	84	87	86	90	92	94	88	90	92	83	82	
O VI	89	92	93	94	94	92	89	90	94	94	90	90	97	92	
N VI	99	100	100	97	98	96	96	90	90	92	91	95	94	97	
$\bar{x}$	87,3	88,2	92,0	91,8	92,3	91,3	92,3	90,7	92,0	90,3	88,8	87,8	87,0	89,8	
s	7,7	10,1	7,3	6,6	9,2	10,8	5,6	8,0	4,4	3,3	3,9	8,9	8,4	10,5	

Tab. 1

III. Integrierte Insulinsekretionsantworten und gesamtes Pankreassekretionsvolumen nach 0,75 und 1,5 klin.Einh./kg KG Secretin (GIH)i.v. (N=6).

5. Integrierte Insulinsekretionsantworten (µE/ml x min.)

0,75 klin.Einh./kg KG		1,5 klin.Einh./kg KG
N IV	256 (µE/ml x min.)	236 (µE/ml x min.)
X IV	128	254
A VI	125	293
P VI	98	186
O VI	77	91
N VI	78	132
$\bar{x}$	127,0	198,7
s	66,9	76,9

6. Pankreassekretionsvolumen (ml)

0,75 klin.Einh./kg KG		1,5 klin.Einh./kg KG
N IV	22,8 (ml)	29,1 (ml)
X IV	23,1	25,9
A VI	6,0	11,7
P VI	14,8	19,9
O VI	12,45	18,6
N VI	31,9	60,3
$\bar{x}$	18,51	27,6
s	9,23	17,1

Tab. 2: Vergleich der Insulinkonzentrationenin der Vena portae und in der Vena femoralis nach Injektion von 1,5 klin.Einh./kg KG Secretin (GIH).(N=4).

1. IRI (µE/ml) in der Vena femoralis

Hund Nr.	0	1	3	5	7	9	11	13	15	20	25	30	40	50	(min.)
K VII	4	125	60	68	24	20	18	12	2	5	3	4	4	4	(µE/ml)
N VI	20	39	49	35	23	16	16	16	14	17	18	18	11	16	
O VI	23	40	38	26	28	23	23	14	13	20	10	10	17	19	
P VI	14	50	34	33	26	16	22	24	16	16	15	14	10	10	
$\bar{x}$	15,3	63,5	45,3	40,5	25,3	18,8	19,8	16,5	11,3	14,5	11,5	11,5	10,5	12,3	
s	8,4	41,3	11,7	18,7	2,2	3,4	3,3	5,3	6,3	6,6	6,6	6,0	5,3	6,7	
p			$<0,05$												

2. IRI (µE/ml) in der Vena portae

Hund Nr.	0	1	3	5	7	9	11	13	15	20	25	30	40	50	(min.)
K VII	60	280	190	80	50	80	50	50	50	50	60	70	50	50	(µE/ml)
N VI	28	130	120	52	30	25	27	27	40	43	56	60	54	61	
O VI	75	300	180	50	75	75	40	75	70	30	65	65	60	65	
P VI	30	280	165	45	40	40	45	40	45	40	40	40	45	45	
$\bar{x}$	48,3	247,5	163,8	56,8	48,8	55,0	40,5	48,0	51,3	40,8	55,3	58,8	52,3	55,3	
s	23,1	78,9	30,9	15,8	19,3	26,8	9,9	20,3	13,1	8,3	10,8	13,1	6,3	9,3	
p		$<0,01$	$<0,005$												
$P_{x_1-x_2}$		$<0,02$	$<0,01$	$<0,02$			$<0,02$		$<0,02$	$<0,05$	$<0,02$	$<0,02$	$<0,001$	$<0,001$	

Tab. 3: Vergleich der hydrokinetischen und beta–cytotropen Wirkung einer Injektion von 0,75 klin.Einh./kg KG Secretin (GIH) i.v. (N=6).

1. IRI (µE/ml)

Hund Nr.	0	1	3	5	7	9	11	13	15	20	25	30	40	50	(min.)
N IV	8	43	52	37	28	11	12	10	7	2	2	2	9	9	(µE/ml)
X IV	18	57	27	20	14	11	8	9	19	12	8	9	17	14	
A VI	9	22	37	25	9	14	10	10	12	10	9	8	7	9	
P VI	14	20	30	23	23	17	16	14	12	4	9	19	13	14	
O VI	17	12	28	22	19	17	18	13	13	13	11	9	10	9	
N VI	16	27	31	21	14	15	14	14	10	14	8	10	14	13	
$\bar{x}$	13,7	30,2	34,2	24,7	17,8	14,2	13,0	11,7	12,2	9,2	7,8	9,5	11,7	11,3	
s	4,2	16,7	9,4	6,3	6,9	2,7	3,7	2,3	4,0	5,0	3,0	5,5	3,7	2,6	
p			$<0,02$	$<0,05$											

Tab. 3

2. Glucose (mg%)

Hund Nr.	0	1	3	5	7	9	11	13	15	20	25	30	40	50	(min.)
N IV	96	77	78	67	83	67	71	65	83	76	74	79	81	78	(mg%)
X IV	108	105	95	91	95	96	97	92	106	104	100	92	98	90	
A VI	90	83	80	75	77	86	84	80	79	83	80	85	82	90	
P VI	92	95	97	90	90	95	95	92	94	96	96	88	90	94	
O VI	90	90	94	95	92	92	88	89	95	97	97	89	92	92	
N VI	94	97	93	94	94	90	95	96	90	91	91	93	98	90	
$\overline{x}$	95,0	91,2	89,5	85,3	88,5	87,7	88,3	85,7	91,2	91,2	89,7	87,7	90,2	89,0	
s	6,8	10,1	8,3	11,5	7,0	10,8	9,8	11,5	9,6	10,2	4,3	5,2	7,5	5,2	

Tab. 3

3. Volumensekretionsrate (ml/min.)

Hund Nr.	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16 (min.)
N IV	1,0	1,1	1,0	1,2	1,2	1,1	1,0	1,0	1,4	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0
X IV	0,5	1,45	1,3	1,3	1,3	1,2	1,2	1,2	1,2	1,1	1,2	1,1	1,1	1,0	0,8	0,9
A VI	0,3	0,45	0,5	0,55	0,45	0,45	0,5	0,4	0,4	0,4	0,25	0,35	0,2	0,15	0,15	0,1
P VI	0,6	0,6	0,7	0,9	0,75	0,75	0,8	0,75	0,7	0,65	0,7	0,55	0,55	0,25	0,5	0,6
O VI	0,5	1,0	0,9	1,0	0,75	0,75	0,75	0,7	0,75	0,7	0,6	0,6	0,6	0,4	0,4	0,4
N VI	1,3	2,35	2,1	2,05	2,05	2,05	2,0	2,0	1,6	1,65	1,65	0,5	2,4	1,4	1,1	0,9
$\bar{x}$	0,7	1,15	1,08	1,16	1,08	1,05	1,04	1,0	1,0	0,91	0,9	0,68	0,97	0,7	0,65	0,65
s	0,37	0,69	0,56	0,5	0,56	0,55	0,51	0,56	0,46	0,44	0,48	0,3	0,77	0,5	0,37	0,34

Tab. 3

3. Volumensekretationsrate (ml/min.)

Hund Nr.	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32 (min.)	ges.
N IV	0,7	0,7	0,7	0,5	0,5	0,4	0,3	0,3	0,3	0,1	0,15	0,15	0,3	0,1	0,1	0,05	22,8
X IV	0,7	0,6	0,5	0,4	0,3	0,3	0,3	0,2	0,2	0,2	0,1	0,1	0,1	0,1			23,1
A VI	0,1	0,05															6,0
P VI	0,6	0,55	0,4	0,3	0,25	0,2	0,25	0,2	0,2	0,2	0,15	0,1					14,8
O VI	0,3	0,25	0,3	0,3	0,15	0,1	0,05										12,45
N VI	0,8	0,8	0,5	0,4	0,3	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,15	0,1	0,05				31,9
$\bar{x}$	0,53	0,49	0,4	0,31	0,25	0,2	0,18	0,15	0,15	0,11	0,09	0,07	0,07	0,03			18,51
s	0,26	0,28	0,22	0,17	0,14	0,14	0,1	0,1	0,1	0,1							9,23

Tab. 4: Vergleich der hydrokinetischen und beta–cytotropen Wirkung einer Injektion von 1,5 klin.Einh./kg KG Secretin (GIH) i.v. (N=8).

1. IRI (µE/ml)

Hund Nr.	0	1	3	5	7	9	11	13	15	20	25	30	40	50	(min.)
N IV	9	56	44	28	25	14	12	7	4	6	10	3	10	10	(µE/ml)
P IV	13	40	84	108	90	37	56	24	36	25	14	12	13	16	
M IV	16	62	60	46	31	23	18	16	14	12	13	15	18	21	
X IV	17	67	55	33	33	24	13	13	7	10	13	10	18	18	
A VI	23	21	92	72	38	36	24	22	17	12	7	18	20	14	
P VI	14	50	34	33	26	16	22	25	16	16	15	14	10	10	
O VI	22	40	38	26	28	23	23	14	13	20	10	10	17	19	
N VI	19	39	45	35	23	16	16	16	14	17	19	18	11	16	
$\bar{x}$	16,6	46,9	56,5	47,6	36,7	23,6	23,0	17,1	15,1	14,7	12,6	12,5	15,6	15,5	
s	4,7	14,9	21,3	28,5	22,0	8,8	14,1	6,2	9,5	6,0	3,7	4,9	4,0	4,0	
p		$<$0,01	$<$0,005	$<$0,05											

Tab. 4

2. Glucose (mg%)

Hund Nr.	0	1	3	5	7	9	11	13	15	20	25	30	40	50	(min.)
N IV	81	75	89	88	86	84	90	89	94	92	93	74	77	78	(mg%)
P IV	60	65	67	60	63	57	58	55	55	60	60	63	55	57	
M IV	106	106	97	100	93	84	88	83	86	85	87	92	98	103	
X IV	90	97	101	101	107	110	102	104	96	89	87	96	92	106	
A VI	77	78	85	87	82	80	87	79	84	86	82	80	79	84	
P VI	88	87	84	84	87	86	90	92	94	88	90	92	83	82	
O VI	89	92	93	94	94	92	89	90	94	95	90	90	97	92	
N VI	99	100	100	97	98	96	96	90	90	92	91	95	94	97	
$\bar{x}$	86,3	87,5	89,5	88,9	88,8	86,1	87,5	85,3	86,6	85,9	84,7	85,3	85,4	88,7	
s	14,0	13,9	11,1	13,2	13,0	15,1	12,9	14,2	13,5	11,0	11,5	11,8	15,2	16,6	

Tab. 4

3. Volumensekretionsrate (ml/min.)

Hund Nr.	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16 (min.)
N IV	1,5	1,1	1,2	1,2	1,3	1,1	1,1	1,2	1,1	1,1	1,0	1,2	1,0	1,2	1,0	1,0
P IV	0,5	0,7	0,6	0,8	0,65	0,6	0,75	0,6	0,65	0,5	0,55	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5
M IV	1,6	2,1	2,0	2,1	2,0	2,1	2,3	1,95	1,9	1,9	1,9	2,0	1,9	1,9	1,8	1,8
X IV	0,5	1,2	1,45	1,35	1,3	1,3	1,4	1,1	1,2	1,2	1,15	1,2	1,1	1,0	1,0	1,0
A VI	0,5	0,9	0,9	0,9	0,9	0,9	0,6	1,0	0,7	0,65	0,65	0,6	0,4	0,35	0,45	0,3
P VI	0,35	0,95	0,9	0,65	0,8	0,75	0,7	0,7	0,65	0,75	0,65	0,65	0,75	0,7	0,65	0,5
O VI	0,1	0,9	1,0	0,9	0,9	1,0	0,9	0,8	0,8	0,8	0,8	0,8	0,7	0,7	0,7	0,7
N VI	1,0	2,6	2,4	2,1	2,2	2,2	2,1	2,1	2,0	2,1	1,8	1,8	1,9	1,9	1,6	1,6
$\bar{x}$	0,75	1,3	1,3	1,25	1,25	1,24	1,23	1,18	1,12	1,12	1,06	1,09	1,03	1,03	0,96	0,92
s	0,54	0,67	0,61	0,56	0,57	0,6	0,64	0,55	0,54	0,59	0,51	0,56	0,58	0,6	0,5	0,53

Tab. 4

3. Volumensekretionsrate (ml/min.)

Hund Nr.	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31 (min.)
N IV	1,0	1,0	1,0	0,9	0,7	0,9	0,6	0,6	0,7	0,4	0,4	0,3	0,3	0,3	0,2 (ml/min.)
P IV	0,35	0,35	0,25	0,2	0,2	0,2	0,15	0,15	0,2	0,2	0,15	0,1	0,05		
M IV	1,8	1,7	1,6	1,5	1,4	1,2	1,1	1,0	0,9	0,8	0,6	0,6	0,6	0,5	0,6
X IV	1,0	0,9	0,7	0,75	0,5	0,5	0,4	0,4	0,3	0,3	0,2	0,2	0,1	0,2	0,2
A VI	0,2	0,1	0,1	0,1	0,05										
P VI	0,55	0,65	0,5	0,5	0,5	0,45	0,45	0,45	0,3	0,25	0,3	0,2	0,25	0,25	0,15
O VI	0,7	0,6	0,7	0,5	0,45	0,45	0,4	0,35	0,3	0,25	0,2	0,2	0,2	0,1	0,1
N VI	1,5	1,4	1,4	1,4	1,2	1,0	0,9	0,8	0,95	0,9	1,05	0,7	0,4	0,4	0,4
$\bar{x}$	0,88	0,83	0,78	0,73	0,62	0,58	0,5	0,46	0,45	0,38	0,36	0,28	0,23	0,21	0,2
s	0,55	0,52	0,51	0,5	0,45	0,41	0,36	0,33	0,34	0,3	0,33	0,24	0,2	0,17	0,2

Tab. 4

3. Volumensekretionsrate (ml/min.)

Hund Nr.	32	33	34	35	36	37	38	39	40	41	42	43	44	45	(min.)
N IV	0,2	0,1	0,2	0,1	0,1	0,1	0,1	0,05							(ml/min.)
P IV															
M IV	0,4	0,3	0,3	0,3	0,2	0,2	0,3	0,3	0,2	0,1	0,2	0,1	0,1	0,1	
X IV	0,15	0,1	0,05												
A VI															
P VI	0,2	0,15	0,2	0,2	0,1	0,05									
O VI	0,05														
N VI	0,4	0,5	0,4	0,4	0,5	0,5	0,4	0,3	0,3	0,4	0,3	0,3	0,35	0,35	
$\bar{x}$	0,17	0,14	0,13	0,12	0,11	0,1	0,1	0,07	0,06	0,06	0,06	0,05			
s	0,13	0,17	0,14	0,14	0,17	0,17	0,14	0,14	0,01	0,14	0,1	0,1			

Tab. 4

3. Volumensekretionsrate (ml/min.)

Hund Nr.	46	47	48	49	50	51	(min.)	gesamt	(ml)
N IV								29,1	(ml)
P IV								15,9	
M IV	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,05		52,8	
X IV								25,9	
A VI								11,7	
P VI								19 9	
O VI								18,6	
N VI	0,3	0,2	0,3	0,25	0,25	0,25		60,3	
$\bar{x}$								29,72	
s								17,45	

Tab. 5: Vergleich der hydrokinetischen und beta-cytotropen Wirkung einer Injektion von 1,5 klin.Einh./kg KG Secretin beim Hund M IV.

1. IRI (µE/ml) im Serum der V. femoralis.

0	1	3	5	7	9	11	13	15	20	25	30	40	50	t	(min)
16	62	60	46	31	23	18	16	14	12	14	15	18	21	IRI	(µE/ml)

2. Volumensekretionsrate (ml/min.)

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	(min.)
1,6	2,1	2,0	2,1	2,0	2,1	2,3	1,9	1,9	1,9	1,9	2,0	1,9	1,9	1,8	1,8	1,8	(ml/min.)
18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34	(min.)
1,7	1,6	1,5	1,4	1,2	1,1	1,0	0,9	0,8	0,6	0,6	0,6	0,5	0,6	0,4	0,3	0,3	(ml/min.)
35	36	37	38	39	40	41	42	43	44	45	46	47	48	49	50	51	(min.)
0,3	0,2	0,2	0,3	0,3	0,2	0,1	0,2	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,05	(ml/min.)

Tab. 6: Vergleich der insulinfreisetzenden Wirkung von natürlichem, hochgereinigten Secretin (GIH) und synthetischem Secretin (Wünsch).

(Einzeluntersuchung am Hund A VI)

1. IRI (µE/ml) in der V. femoralis	0	1	3	5	7	9	11	13	15	20	25	30	40	50	(min.)
0,75 klin.Einh./kg GIH	14	39	67	54	58	37	34	34	31	10	21	26	23	24	(µE/ml)
0,1875 µg/kg Wünsch	34	38	79	84	60	60	33	45	30	34	18	25	22	14	
1,5 klin.Einh./kg GIH	13	34	74	53	34	15	19	17	16	14	13	14	13	11	
0,375 µg/kg Wünsch	11	19	78	92	72	54	30	30	25	16	9	20	13	21	

2. Glucose (mg%) in der V. femoralis	0	1	3	5	7	9	11	13	15	20	25	30	40	50	(min.)
0,75 klin.Einh./kg GIH	93	95	90	87	84	90	87	84	89	93	92	86	93	87	(mg%)
0,1875 µg/kg Wünsch	85	80	79	84	87	92	90	85	81	87	90	84	79	86	
1,5 klin.Einh./kg GIH	92	84	87	79	85	83	87	80	75	83	80	84	86	80	
0,375 µg/kg Wünsch	87	90	93	87	85	90	92	88	88	90	97	85	93	92	

Tab. 7: Die integrierten Insulinsekretionsantworten auf natürliches Secretin (GIH) und auf synthetisches Secretin (Wünsch).

0,1875 µg/kg KG Secretin (Wünsch)		0,75 klin.Einh./kg Secretin (GIH)
Hund Nr.		
P VI	476,0 (µE/ml x min.)	569,0 (µE/ml x min.)
O VI	613,5	523,0
N VI	233,0	770,5
K VII	364,0	354,5
$\bar{x}$	421,6	554,1
s	161,9	170,9

0,375 µg/kg KG Secretin (Wünsch)		1,5 klin.Einh./kg KG Secretin (GIH)
P VI	340,0 (µE/ml x min.)	868,5 (µE/ml x min.)
O VI	328,5	530,0
N VI	368,0	373,0
$\bar{x}$	345,5	590,3
s	20,3	252,9

Tab. 8: Vergleich der insulinfreisetzenden Wirkung von 0,1875 µg/kg synthetischem Secretin Wünsch und 0,75 klin.Einh./kg natürlichem, hochgereinigtem Secretin GIH, gemessen im Blut der V. portae.

1. 0,1875 µg/kg Secretin Wünsch

IRI (µE/ml)

Hund Nr.	0	1	3	5	7	9	11	13	15	20	25	30	40	50	(min.)
P VI	36	160	86	50	39	49	40	37	36	45	40	43	35	37	(µE/ml)
O VI	58	235	180	99	80	62	76	110	80	68	50	48	24	25	
N VI	29	108	74	42	28	28	28	30	36	34	44	49	43	40	
K VII	37	145	80	52	32	50	46	52	37	43	50	53	54	62	
$\bar{x}$	40,0	160,0	105,0	60,7	44,7	47,2	47,5	57,2	47,2	47,5	46,0	48,2	39,0	41,3	
s	10,8	46,2	43,5	22,4	20,7	12,2	17,6	31,4	18,9	12,5	4,2	3,5	10,9	15,4	
p		$<0,01$	$<0,05$												

Glucose (mg%)

P VI	90	90	95	90	90	94	93	98	100	100	102	100	95	93	(mg%)
O VI	91	97	96	100	100	94	92	93	95	96	96	100	100	99	
N VI	95	97	97	97	93	90	87	90	95	95	98	97	96	94	
K VII	101	110	108	97	95	102	103	100	104	106	102	107	100	98	
$\bar{x}$	94,2	98,5	99,0	96,0	94,5	95,0	93,7	95,2	98,5	99,2	99,5	101,0	97,7	95,0	
s	4,3	7,2	5,2	3,6	3,6	4,3	5,8	3,9	3,7	4,3	2,5	3,6	2,2	1,8	

Tab. 8

2. 0,75 klin.Einh./kg Secretin GIH

IRI (µE/ml)

Hund Nr.	0	1	3	5	7	9	11	13	15	20	25	30	40	50	(min.)
P VI	49	198	160	52	43	45	43	51	49	43	42	48	47	41	(µE/ml)
O VI	70	200	110	50	74	74	96	72	66	36	62	66	58	66	
N VI	56	270	145	64	50	72	47	47	44	50	58	68	52	51	
K VII	39	140	125	56	36	26	31	56	45	48	56	58	58	66	
$\bar{x}$	53,5	202,0	135,0	55,5	50,7	54,2	54,2	56,5	51,0	44,2	54,5	60,0	53,7	56,0	
s	11,2	46,0	19,0	5,3	14,3	19,9	24,8	9,5	8,8	5,4	7,5	7,8	4,6	10,0	
p		$<0,01$	$<0,02$												

Glucose (mg%)

P VI	85	90	90	94	89	85	86	87	87	89	85	84	85	85	(mg%)
O VI	94	90	90	97	96	90	92	89	89	94	92	90	90	94	
N VI	100	100	97	95	97	93	93	90	91	96	95	90	90	93	
K VII	98	100	100	97	97	99	100	100	105	105	107	108	108	100	
$\bar{x}$	94,2	95,0	94,2	95,7	94,7	91,7	92,7	91,5	93,0	96,0	94,7	93,0	93,2	93,0	
s	5,7	5,0	4,3	1,2	3,3	5,0	4,9	5,0	7,0	5,7	7,9	9,0	8,7	5,3	

Tab. 9: Vergleich der insulinfreisetzenden Wirkung von 0,375 µg/kg synthetischem Secretin Wünsch und 1,5 klin.Einh./kg natürlichem, hochgereinigtem Secretin (GIH), gemessen im Blut der V. portae.

1. 0,375 µg/kg Secretin (Wünsch)

IRI (µE/ml)

Hund Nr.	0	1	3	5	7	9	11	13	15	20	25	30	40	50	(min.)
P VI	41	212	90	37	35	35	45	34	41	40	42	42	39	41	(µE/ml)
O VI	64	155	100	108	96	95	60	70	76	42	49	55	58	44	
N VI	44	170	130	50	39	39	38	40	35	39	46	54	42	44	
$\bar{x}$	49,6	179,0	106,6	65,0	56,6	56,3	47,6	48,0	48,6	40,3	45,6	50,3	46,3	43,0	
s	10,2	24,1	16,9	30,8	27,8	27,3	9,1	15,7	15,2	1,2	2,8	5,9	8,3	1,4	
p		$<0,05$	$<0,05$												

Glucose (mg%)

P VI	88	90	94	95	96	100	100	102	95	92	92	93	96	95	(mg%)
O VI	96	96	90	89	94	94	92	92	90	89	89	100	100	95	
N VI	97	95	95	90	90	92	91	100	102	102	100	100	98	98	
$\bar{x}$	93,6	93,6	93,0	91,3	93,3	95,3	94,3	98,0	95,6	94,3	93,6	98,0	98,0	96,0	
s	4,0	2,6	2,1	2,6	2,4	3,4	4,0	4,3	4,9	5,5	4,6	3,5	1,6	1,4	

Tab. 9

2. 1,5 klin.Einh./kg Secretin (GIH)

IRI (µE/ml)

Hund Nr.	0	1	3	5	7	9	11	13	15	20	25	30	40	50	(min.)
P VI	31	280	170	46	41	42	46	41	46	42	42	39	43	45	(µE/ml)
O VI	72	300	183	52	78	78	43	76	70	32	64	66	59	64	
N VI	30	130	120	52	29	26	27	28	41	43	56	60	54	62	
$\bar{x}$	44,3	237,0	157,6	50,0	49,3	48,5	38,6	48,3	52,3	39,0	54,0	55,0	52,0	57,0	
s	23,9	92,9	33,2	3,5	25,5	26,6	10,2	24,8	15,5	6,1	11,1	14,2	8,2	10,4	
p			$<$0,02												

Glucose (mg%)

P VI	84	92	90	85	82	82	82	87	86	85	85	79	90	92	(mg%)
O VI	89	94	92	95	95	90	96	92	89	87	95	90	94	92	
N VI	99	100	100	100	101	98	98	97	90	95	96	97	95	90	
$\bar{x}$	90,7	95,3	94,0	93,3	92,6	90,0	92,0	92,0	88,3	89,0	92,0	88,6	93,0	91,3	
s	7,7	4,2	5,3	7,7	7,8	8,0	8,7	5,0	2,2	5,3	6,0	9,1	2,6	1,3	

Tab 10: Vergleich der Insulin– und Glucosekonzentrationen im Serum nach intraduodenaler Instillation von Rindergallenlösung (CB) und nach Injektion von 1 klin.Einh./kg KG Secretin (GIH) und gleichzeitig 1 IDU/kg KG Cholecystokinin beim Menschen (gleiches Kollektiv, N=10).

1. Instillation von 6 g Rindergalle

IRI (µE/ml)

Name Test Nr.	CB										
	–2	0	3	5	7	10	15	20	40	50	(r
D.L. 3144	21	17	17	20	18	20	17	20	19	17	(
Z.T. 3152	10	7	7	11	11	8	10	8	10	12	
R.M. 3162	9	6[p]	7	6	11	7	5	5	4	7	
I.R. 3165	11	15	11	15	17	15	14	14	12	11	
G.G. 3186	11	11	13	10	13	16	15	15	14	14	
B.F. 3122	23	22	19	25	21	24	26	21	21	21	
W.F. 3132	12	12	12	15	11	9	12	14	14	15	
P.E. 3150	18	14	16	14	14	13	13	17	16	16	
S.C. 3155	13	13	12	15	8	11	10	11	9	7	
R.R. 3223	11	10	12	11	12	9	9	9	7	6	
$\bar{x}$	13,9	12,7	12,6	14,2	13,6	13,2	13,1	13,4	12,6	12,6	
s	4,9	4,7	3,9	5,3	3,9	5,6	5,7	5,2	5,3	4,9	

Tab. 10

1. Instillation von 6 g Rindergalle.

Glucose (mg%)

Name	Rindergalle										
Test Nr.	−2	0	3	5	7	10	15	20	40	50	(min.)
B.L. 3144	99	97	96	102	102	100	100	100	101	102	(mg%)
Z.T. 3152	88	86	87	88	87	85	88	88	90	91	
R.M. 3162	101	101	103	105	106	106	101	104	105	101	
I.R. 3165	97	97	101	102	89	102	100	102	101	101	
G.G. 3185	86	85	85	87	90	90	88	87	86	90	
B.F. 3123	106	101	103	106	103	110	110	111	108	105	
W.F. 3132	84	90	88	91	91	88	86	88	87	86	
P.E. 3150	75	70	74	75	69	76	72	72	76	80	
S.C. 3155	97	89	90	94	89	87	85	88	94	92	
R.R. 3223	77	84	85	81	82	84	84	84	81	81	
$\bar{x}$	91,0	90,0	91,2	93,1	90,8	92,8	91,4	92,4	92,9	92,9	
s	10,5	9,5	9,4	10,6	10,9	11,0	11,1	11,6	10,7	9,0	

Tab. 10

2. Langsame Injektion von 1 klin.Einh./kg Secretin und 1 IDU/kg Cholecystokinin

IRI (µE/ml)

Name	SC_ _ _ _									
Test Nr.	0	3	5	7	10	15	20	40	60	(min.)
B.F. 3123	21	40	32	47	45	24	24	22	23	(µE/ml)
W.F. 3132	15	27	26	19	17	5	5	6	7	
P.E. 3150	16	36	54	27	24	29	23	18	14	
S.C. 3155	7	23	27	23	17	10	11	8	10	
R.R. 3223	6	19	23	20	17	11	5	6	8	
K.L. 3144	19	42	33	33	27	24	23	20	21	
Z.T. 3152	12	44	26	16	12	9	7	9	10	
E.M. 3162	8	50	26	20	19	5	5	5	9	
I.R. 3165	12	50	63	48	26	19	16	13	11	
G.G. 3186	15	12	48	26	25	20	19	13	11	
H.E. 3128	14	39	44	52	27	23	18	11	11	
M.W. 3126	12	51	36	28	23	17	14	15	12	
B.M. 3204	18	56	64	44	29	20	19	17	15	
R.H. 3216	15	25	31	22	16	11	11	13	12	
M.R. 3208	16	20	27	28	19	13	11	10	11	
$\bar{x}$	13,7	35,6	37,3	30,2	22,9	16,0	14,1	12,4	12,3	
s	4,3	13,7	13,9	11,8	7,9	7,4	6,8	5,2	4,4	
p		$<$0,001	$<$0,001	$<$0,001	$<$0,001					

Tab. 10

2. Langsame Injektion von 1klin.Einh./kg Secretin und 1 IDU/kg Cholecystokinin.

Glucose (mg%)

Name	SC_ _ _ _									
Test Nr.	0	3	5	7	10	15	20	40	60	(min.)
B.F. 3123	105	107	107	107	105	105	101	106	111	(mg%)
W.F. 3132	86	96	96	96	93	91	93	92	90	
P.E. 3150	80	85	90	96	94	87	90	95	80	
S.C. 3155	92	92	95	94	93	92	91	97	102	
R.R. 3223	81	81	86	87	86	86	82	90	95	
B.L. 3144	99	99	99	99	95	99	98	98	99	
Z.T. 3152	80	88	86	80	83	80	84	88	88	
R.M. 3162	91	98	101	101	98	93	91	94	101	
I.R. 3165	88	92	96	95	91	91	89	91	97	
G.G. 3185	90	87	85	85	90	91	90	88	86	
H.E. 3128	118	120	120	116	110	110	110	113	116	
M.W. 3126	104	101	90	101	100	100	99	101	103	
B.M. 3204	80	83	77	78	82	80	80	84	85	
R.H. 3216	80	80	78	76	74	75	75	84	91	
M.R. 3208	65	70	68	67	72	71	71	74	69	
$\bar{x}$	89,3	91,9	91,6	91,9	91,1	90,1	89,6	93,0	94,2	
s	13,1	12,3	12,8	13,0	10,5	10,8	10,2	9,5	12,0	

Tab. 11: Vergleich der Insulinfreisetzung sowie der exokrinen Pankreassekretion nach zweimaliger Injektion von 1 klin.Einh./kg KG Secretin (GIH) und 1 IDU/kg KG Cholecytokinin (SC) im Abstand von 60 min. (N=5).

Die SC–Injektionen wurden jeweils zur Zeit t=o und t=60 min. gegeben.

1. IRI (uE/ml)

Name	SC								SC								t(min.)
Test Nr.	0	3	5	7	10	15	20	40	60	63	65	67	70	75	80	100	120
H.E. 3128	14	39	44	52	27	23	18	11	11	24	31	37	32	23	18	15	10
M.W. 3126	12	51	36	28	23	17	14	15	12	26	33	27	16	14	9	11	11
B.M. 3204	18	56	64	44	29	20	19	17	15	39	52	29	26	23	15	18	13
R.H. 3216	15	25	31	22	16	11	11	13	12	24	28	23	17	15	13	11	11
M.R. 3208	16	20	27	28	19	13	11	10	11	43	29	20	14	10	7	11	6
$\bar{x}$	15,0	38,2	40,4	34,8	22,8	16,8	14,6	13,2	12,2	31,2	34,6	27,2	21,0	17,0	12,4	13,2	10,2
s	2,0	14,0	13,1	11,3	5,4	4,9	3,4	2,9	1,5	8,1	8,9	5,8	6,9	5,2	4,0	3,2	2,3
p		$<0,05$	$<0,02$	$<0,025$	$<0,05$					$<0,01$	$<0,005$	$<0,01$					

Tab. 11

2. Glucose (mg%)

Name	SC_ _ _ _								SC_ _ _ _ _								t (min.)
Test Nr.	0	3	5	7	10	15	20	40	60	63	65	67	70	75	80	100	120
H.E. 3128	118	120	120	116	110	110	110	113	116	115	116	112	114	112	112	115	119
M.W. 3126	104	101	99	101	100	100	99	101	103	95	102	95	97	99	100	102	105
B.M. 3204	80	83	77	78	82	80	80	84	85	80	84	84	87	81	79	80	85
R.H. 3216	80	80	78	76	74	75	75	84	91	90	87	90	92	90	91	93	90
M.R. 3208	65	70	68	67	72	71	71	74	69	74	73	70	70	65	67	73	74
$\overline{x}$	89,4	90,8	88,4	87,6	87,6	87,2	87,0	91,2	92,8	90,8	92,4	90,2	92,0	89,4	89,8	92,6	94,6
s	19,0	17,7	18,8	18,1	16,7	16,9	15,0	15,6	16,0	14,2	15,0	13,7	14,3	15,9	15,7	16,8	15,7

ab. 11

Volumensekretion

ame	20	40	60	80	100	120	(min.)	ges. 1	ges. 2	
est Nr.										
E. 28	140	82	60	155	64	45	(ml./20min.)	282	264	(ml)
.W. 26	95	46	34	155	104	84		175	343	
M. 04	75	64	42	72	64	50		181	186	
H. 16	78	54	33	80	42	25		165	147	
.B	94	78	70	94	70	30		242	194	
	96,5	64,8	47,8	111,2	68,8	46,8		209,0	226,8	
	23,3	13,7	14,7	36,4	20,0	20,8		45,4	69,3	

pH

ame	20	40	60	80	100	120	(min.)
st Nr.							
E. 28	7,4	7,5	7,6	7,7	7,7	7,7	
W. 26	7,0	7,2	7,2	7,0	7,2	7,2	
M. 04	8,1	8,2	8,0	8,1	8,1	8,0	
H. 16	8,0	8,4	8,2	8,3	8,4	8,5	
R. 08	8,0	7,9	7,4	7,6	7,8	7,9	
	7,7	7,84	7,7	7,7	7,8	7,9	
	0,4	0,4	0,4	0,4	0,4	0,4	

Tab. 11

5. Bicarbonat

Name Test Nr.	20	40	60	80	100	120	(min.)	ges. 1	ges. 2	
H.E. 3128	8,7	7,7	5,4	12,4	6,7	4,7	(mval/20min.)	21,8	23,8	(mval)
M.W. 3126	3,6	1,9	1,8	6,8	4,6	4,7		7,3	16,1	
B.M. 3204	6,2	6,5	4,0	6,6	6,9	4,2		16,7	17,7	
R.H. 3216	4,8	5,2	2,9	6,4	3,9	2,1		12,9	12,4	
M.R. 3208	7,5	7,0	5,6	7,7	5,5	2,6		20,1	15,8	
$\bar{x}$	6,2	5,7	3,9	8,0	5,5	3,7		15,8	17,2	

Trypsin

Name Test Nr.	20	40	60	80	100	120	(min.)	ges. 1	ges. 2	
H.E. 3128	1379	297	236	798	185	40	(mg/20min.)	1912	1021	(mg)
M.W. 3126	546	355	268	1077	361	291		1169	1729	
B.M. 3204	443	271	260	305	154	220		974	679	
R.H. 3216	850	179	59	436	101	22		1088	559	
M.R.	912	353	253	624	211	54		1518	889	
$\bar{x}$	826,0	291,0	215,2	648,0	202,4	125,4		1332,2	975,4	
s	328,2	64,6	78,8	271,0	87,3	109,0		342,1	409,5	
p					$<0,05$					

Tab. 11

.. Amylase

Name Test Nr.	20	40	60	80	100	120	(min.)	ges. 1	ges. 2	
N.E. 128	1057	365	318	916	314	185	(g/20min.)	1740	1415	(g)
N.W. 126	238	101	70	341	130	160		409	631	
.M. 204	281	141	172	328	154	24		594	506	
.H. 216	772	370	178	600	176	86		1320	862	
N.R. 208	696	503	305	630	305	134		1504	1069	
	608,8	296,0	208,6	563,0	215,8	117,8		1113,4	896,6	
	309,8	151,7	92,4	216,7	77,9	57,2		520,3	313,3	

. Lipase

Name Test Nr.	20	40	60	80	100	120	(min.)	ges. 1	ges. 2	
.E. 128	160	51	36	116	48	23	(K.E./20min.)	247	187	(K.E.)
N.W. 126	28	15	14	87	35	11		57	133	
.M. 204	86	41	51	90	45	54		178	189	
.H. 216	170	70	40	112	46	27		280	185	
N.R. 208	98	55	48	94	38	14		201	146	
	108,4	46,4	37,8	99,8	42,4	25,8		192,6	168,0	
	52,0	18,3	13,1	11,9	5,0	15,2		76,5	23,7	

Tab. 12: Vergleich der Insulinfreisetzung sowie der exokrinen Pankreassekretion nach Injektion von 1 klin.Einh./kg KG Secretin (GIH) und 1 IDU/kg KG Cholecystokinin (SC) und nach intraduodenaler Rindergalleinstillation im Abstand von 60 min. (N=5).

Die Stimuli wurden zur Zeit t=0 (SC) und 6=60 min. (CB) gesetzt.

1. IRI (µE/ml)

Name	SC								CB								t(min.)	
Test Nr.	0	3	5	7	10	15	20	40	60	62	65	67	69	72	77	82	102	122
B.L. 3144	19	42	33	33	27	24	23	20	21	17	17	20	18	20	17	20	19	17
R.M. 3162	8	50	26	20	19	5	5	5	9	6	7	6	11	7	5	5	4	7
Z.T. 3152	12	44	26	16	12	9	7	9	10	7	7	11	11	8	10	8	10	12
J.R. 3165	12	50	63	48	26	19	16	13	11	15	11	15	17	15	14	14	12	11
G.G. 3186	15	12	48	26	25	20	19	13	11	11	13	10	13	16	15	15	14	14
$\bar{x}$	13,2	39,6	39,2	28,6	21,8	15,4	14,0	12,0	12,4	11,2	11,0	12,4	14,0	13,2	12,2	12,4	11,8	12,2
s	3,7	14,2	14,4	11,3	5,6	7,2	6,9	5,6	4,4,	4,3	3,8	4,8	3,0	5,0	4,3	5,3	5,5	3,3,
p		$<0,05$	$<0,025$	$<0,05$	$<0,025$													

Tab. 12

2. Glucose (mg%)

Name	SC_ _ _ _								CB_ _ _ _ _ _ _ _									t(min.)
Test Nr.	0	3	5	7	10	15	20	40	60	62	65	67	69	72	77	82	102	122
B.L. 3144	99	99	99	99	95	99	98	98	99	97	96	102	102	100	100	100	101	102
Z.T. 3152	80	88	86	80	83	80	84	88	88	86	87	88	87	85	88	88	90	91
R.M. 3162	91	98	101	101	98	93	91	94	101	102	103	105	106	106	101	104	105	101
J.R. 3165	88	92	96	95	91	91	89	91	97	97	101	102	89	102	100	102	101	101
G.G. 3186	90	87	85	85	90	91	90	88	86	85	85	87	90	90	88	87	86	90
$\bar{x}$	89,6	92,8	93,4	92,0	91,4	90,8	90,4	91,8	94,2	93,4	94,4	96,8	94,8	96,6	95,4	96,2	96,6	97,0
s	6,1	5,0	6,7	8,1	5,1	6,1	4,5	4,3	6,0	6,7	7,3	7,7	7,7	7,8	6,1	7,2	8,1	5,3

Tab. 12

B. Volumensekretion

Name Test Nr.	20	40	60	80	100	120	(min.)	ges. 1	ges. 2	
B.L. B144	128	80	31	94	73	31	(ml/20min.)	240	198	(ml)
Z.T. B152	122	81	32	114	34	22		235	170	
R.M. B162	98	39	25	85	20	3		162	108	
J.R. B165	115	70	64	135	65	46		249	246	
G.G. B186	172	94	48	55	69	24		314	148	
	127,0	72,8	40,2	96,6	52,2	25,2		240,0	174,0	
	24,6	18,5	14,1	27,0	21,2	13,9		48,3	46,5	
						$<0,025$				

4 pH

Name Test Nr.	20	40	60	80	100	120	(min.)
B.L. B144	7,2	7,5	7,0	6,0	6,0	6,9	
Z.T. B152	7,5	7,0	7,5	7,0	7,0	6,8	
R.M. B162	7,5	7,6	7,6	7,3	7,5	7,6	
J.R. B165	7,7	8,0	8,0	7,5	7,8	7,5	
G.G. B186	7,5	7,5	7,7	7,7	6,5	6,0	
	7,5	7,5	7,6	7,1	7,0	7,0	
	0,2	0,3	0,3	0,6	0,7	0,6	

ab. 12

Bicarbonat

ame	20	40	60	80	100	120	(min.)	ges. 1	ges. 2
est Nr.									
L. 144	5,9	7,2	1,5	1,5	1,6	0,6	(mval/20 min)	14,6	3,7 (mval)
T. 152	10,2	6,2	3,0	7,8	1,6	0,1		19,4	9,5
.M 162	7,4	3,5	2,2	6,6	1,6	0,1		13,1	8,3
R. 165	8,1	6,0	6,1	8,4	6,0	1,9		20,2	16,3
.G. 186	6,2	6,6	3,4	2,2	0	0		16,2	2,2
	7,6	5,9	3,2	5,3	2,2	0,5		16,7	8,0
	1,5	1,3	1,6	2,9	2,0	0,7		2,7	5,0
					$<0,05$	$<0,01$			$<0,02$

Trypsin

ame	20	40	60	80	100	120	(min.)	ges. 1	ges. 2
est Nr.									
L. 144	1299	460	97	455	331	291	(mg/20min)	1856	1077 (mg)
T. 152	887	145	57	326	92	86		1089	504
.M 162	681	135	45	463	72	12		861	547
R. 165	1254	465	212	675	413	167		1931	1255
.G. 186	2241	597	305	517	355	178		3143	1050
	1272,0	360,4	143,2	487,2	252,6	146,8		1776,0	886,6
	536,1	186,5	100,1	112,9	141,9	93,8		801,0	303,4
				$<0,05$	$<0,05$				$<0,05$

Tab. 12

7. Lipase

Name Test Nr.	20	40	60	80	100	120	(min.)	ges. 1	ges. 2
G.G. 3186	276	80	41	54	42	23	(K.E./20min.)	397	119 (K.E.)
Z.T. 3152	107	19	9	43	14	11		135	68
R.M. 3162	112	28	19	71	18	5		159	94
J.R. 3165	139	48	40	101	57	34		227	192
B.L. 3144	91	47	9	39	32	21		147	92
$\bar{x}$	145,0	44,4	23,6	61,6	32,6	18,8		213,0	113,0
s	67,3	21,0	14,3	22,6	15,8	10,0		97,3	42,6

8. Amylase

Name Test Nr.	20	40	60	80	100	120	(min.)	ges. 1	ges. 2
G.G. 3186	1264	395	216	267	224	148	(g/20min)	1875	639 (g)
Z.T. 3152	470	97	75	202	131	52		642	385
R.M. 3162	608	113	95	255	89	45		819	389
J.R. 3165	753	298	267	432	455	248		1318	1135
B.L. 3144	42	116	5	0	51	78		164	129
$\bar{x}$	627,4	203,8	132,2	233,0	190,0	114,2		963,4	535,4
s	397,2	120,7	95,7	139,4	144,5	76,2		586,8	340,4

Tab. 13: Vergleich der Insulinfreisetzung und der exokrinen Pankreassekretion nach CB und nach SC im Abstand von 60 min. (N=5).

1. IRI (μE/ml)

Name	CB									SC								t(min.)
Test Nr.	−2	0	3	5	7	10	15	20	40	60	63	65	67	70	75	80	100	120
B.F. 3123	23	22	19	25	21	24	26	21	21	21	40	43	47	45	24	24	22	23
W.F. 3132	12	12	12	15	11	9	12	14	14	15	27	26	19	17	5	5	6	7
P.E. 3150	18	14	16	14	14	13	13	17	16	16	36	54	27	24	29	23	18	14
S.C. 3155	13	13	12	15	8	11	10	11	9	7	23	27	23	17	10	11	8	10
R.R. 3223	11	10	12	11	12	9	9	9	7	6	19	23	20	17	11	5	6	8
$\bar{x}$	15,4	14,2	14,2	16,0	13,2	13,3	14,0	14,4	13,4	13,0	29,0	34,6	27,2	24,0	15,8	13,6	12,0	12,4
s	4,5	4,1	2,9	4,7	4,4,	5,6	6,2	4,3	5,6	5,7	7,9	13,4	11,5	12,2	9,1	8,4	7,5	5,8
p											$<0,001$	$<0,01$	$<0,02$	$<0,05$				

Tab. 13

2. Glucose (mg%)

Name	CB									SC								t(min.)
Test Nr.	−2	0	3	5	7	10	15	20	40	60	63	65	67	70	75	80	100	120
B.F. 3123	106	101	103	106	103	110	110	111	108	105	107	107	107	105	105	101	106	111
W.F. 3132	84	90	88	91	91	88	86	88	87	86	96	96	96	93	91	93	92	90
P.E. 3150	75	70	74	75	69	76	72	72	76	80	85	90	96	94	87	90	95	80
S.C. 3155	97	89	90	94	89	87	85	88	94	92	92	95	94	93	92	91	97	102
R.R. 3223	77	84	85	81	82	84	84	84	81	81	81	86	87	86	86	82	90	95
$\bar{x}$	87,8	86,8	88,0	89,4	86,8	89,0	87,4	88,6	89,2	88,8	92,2	94,8	96,0	94,2	92,2	91,4	96	95,6
s	11,9	10,0	9,3	10,7	11,1	11,3	12,3	12,6	12,5	9,1	9,0	7,0	7,2	6,8	6,7	6,0	6,2	10,5

Tab. 13

3. Volumensekretion

Name Test Nr.	20	40	60	80	100	120	(min.)	ges. 1	ges. 2
R.R. 3223	84	19	12	125	60	34	(ml/20min.)	115	219 (ml)
W.F. 3132	108	22	20	110	45	42		150	197
P.E. 3150	48	27	25	150	41	22		100	213
S.C. 3155	100	66	45	160	81	62		211	303
B F. 123	76	39	12	91	37	22		127	150
	83,2	34,6	22,8	127,2	52,8	36,4		140,6	216,4
	20,9	17,1	12,2	25,3	16,1	14,9		38,8	49,6
						$<0,05$			$<0,02$

B. pH

Name Test Nr.	20	40	60	80	100	120	(min.)
R.R. 3223	7,6	7,8	7,8	7,7	8,0	8,0	
W.F. 3132	7,1	7,2	6,1	7,5	7,6	7,4	
.E. 150	7,0	7,0	7,2	7,6	7,8	8,0	
.C. 155	7,6	6,8	7,2	7,7	7,7	7,4	
.F. 123	6,9	6,7	6,5	7,0	7,0	7,0	
	7,2	7,1	7,0	7,5	7,6	7,6	
	0,3	0,4	0,6	0,3	0,3	0,4	
				$<0,05$	$<0,02$	$<0,05$	

Tab. 13

5. Bicarbonat

Name Test Nr.	20	40	60	80	100	120	(min.)	ges. 1	ges. 2	
R.R. 3223	4,4	0,3	0,1	6,0	5,5	2,4	(mval/20min.)	4,8	13,9	(mval)
W.F. 3132	4,5	0,7	0,2	4,0	4,1	2,4		5,4	10,5	
P.E 3150	1,3	0,4	0,3	7,5	3,4	1,8		2,0	12,7	
S.C. 3155	8,4	2,1	1,7	12,8	7,8	5,1		12,2	25,7	
B.F. 3123	1,1,	0,3	0,02	2,2	1,1	1,1		1,42	4,4	
$\bar{x}$	3,9	0,8	0,5	6,5	4,4,	2,6		5,2	13,4	
s	2,7	0,7	0,6	3,6	2,2	1,4		3,8	6,9	
p					$<0,02$	$<0,01$			$<0,02$	

6. Trypsin

Name Test Nr.	20	40	60	80	100	120	(min.)	ges. 1	ges.2	
R.R. 3223	636	161	80	1403	354	154	(mg/20min.)	877	1911	(mg)
W.F. 3132	717	106	124	1100	245	69		947	1414	
S.C. 3155	515	299	299	1650	318	244		1113	2212	
P.E. 3150	254	65	129	996	86	63		448	1145	
B.F.	497	248	107	855	319	187		792	1361	
$\bar{x}$	511,8	175,8	147,8	1200,8	264,4	143,4		835,4	1608,6	
s	161,0	86,9	77,5	287,9	96,0	69,5		220,5	392,3	
p				$<0,01$					$<0,005$	

Tab. 13

7. Amylase

Name1 Test Nr.	20	40	60	80	100	120	(min.)	ges. 1	ges. 2	
R.R. 3223	643	304	333	1488	483	243	(g/20min.)	1280	2214	(g)
W.F. 3132	513	69	110	704	162	174		692	1040	
P.E. 3150	132	41	69	428	57	28		242	513	
S.C. 3155	330	201	284	912	316	205		815	1433	
B.F. 3123	95	55	35	168	65	61		185	294	
$\bar{x}$	342,6	134,0	166,2	740,0	216,6	142,2		642,8	1098,8	
s	212,2	102,5	119,6	450,5	162,7	83,4		402,1	685,5	
p				$<0,05$					$<0,05$	

8. Lipase

Name Test Nr.	20	40	60	80	100	120	(min.)	ges. 1	ges. 2	
R.R. 3223	70	19	22	169	60	19	(K.E./20min.)	111	248	(K.E.)
W.F. 3132	97	18	18	163	38	23		133	224	
P.E. 3150	43	14	23	147	17	6		80	170	
S.C. 3155	75	45	62	207	61	43		182	311	
B.F. 3123	41	26	9	82	33	22		76	137	
$\bar{x}$	65,2	24,4	26,8	153,6	41,8	22,6		116,4	218,0	
s	21,0	11,0	18,3	40,9	16,8	11,9		38,9	60,7	
p				$<0,01$					$<0,005$	

Lebenslauf.

Als Sohn des Tierarztes Dr. Roman Reiser und seiner Ehefrau Irene Reiser, geb. Gunkel, wurde ich am 10. August 1948 in Wolfratshausen geboren.

Von 1954 bis 1958 besuchte ich die Volksschule in Wolfratshausen. 1958 trat ich in das Gymnasium Icking ein, an dem ich 1967 die Reifeprüfung ablegte. Im Wintersemester 1967/68 begann ich das Studium der Humanmedizin an der Ludwig–Maximilians–Universität in München, an der ich im Oktober 1968 die naturwissenschaftliche Vorprüfung, im April 1970 die ärztliche Vorprüfung und im August 1973 die ärztliche Prüfung ablegte.

Nach einer sechsmonatigen Ausbildung an der chirurgischen Abteilung des Kreiskrankenhauses Wolfratshausen bin ich derzeit als Medizinalassistent an der Inneren Abteilung des Kreiskrankenhauses Fürstenfeldbruck tätig.

Herrn Prof. Dr. M.M. Forell danke ich für die Überlassung des Themas und die großzügige Unterstützung meiner Arbeit sehr herzlich.

Herrn Privatdozent Dr. P. Bottermann (II. Medizinische Klinik der Technischen Universität München) bin ich zu großem Dank verpflichtet für die Anleitung in der Methode der Insulinbestimmung und die Möglichkeit, die Bestimmungen in seinem Labor durchzuführen.

Den Herren Professoren Dr. Dr. E. Werle (Vorstand des Instituts für klinische Chemie und klinische Biochemie der Universität München) und Dr. F. Holle (Direktor der Chirurgischen Poliklinik der Universität München) danke ich für die Überlassung des Tiermaterials und das Entgegenkommen, die tierexperimentellen Untersuchungen in ihren Räumen durchführen zu dürfen.

Mein besonderer Dank gilt auch Herrn Dr. P. Lehnert und Herrn Dr. H. Stahlheber, die meine Arbeit durch stete Diskussionsbereitschaft und wertvollen Ratschlag unterstützt haben.

Herrn Dr. O. Roder und Herrn Dr. M. Zölch danke ich für ihre Hilfe bei der Druchführung der Versuche.

Frau H. Kretschmann, Fräulein R. Ermler und Fräulein E. Hotz danke ich für die technische Assistenz.